

Recomendações para Análise Multimodalidade de Imagem Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas: Relatório da American Society of Echocardiography, com Colaboração da Asociación de Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular de la Sociedad Interamericana de Cardiología (ECOSIAC) e do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC-SBC)

Tradução para a língua portuguesa: Marina Torres de Oliveira,¹ Daniel Valente Batista,¹ Daniel Moretti Chaves,¹ Patrícia Feitosa Frota dos Reis,¹ Cláudio Humberto Gonçalves Maia,¹ Vitor Dias Neto,¹ Victor Tadami Saito,¹ Jaime Paula Pessoa Linhares Filho,¹ Taun Raoni do Couto¹

Revisão da tradução: Marcelo Luiz Campos Vieira,^{1,2} Márcio Silva Miguel Lima,^{1,3} Daniela do Carmo Rassi Frota,⁴ Viviane Tiemi Hotta^{1,3}

Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP - Brasil

Fleury Medicina e Saúde,³ São Paulo, SP - Brasil

Hospital São Francisco de Assis,⁴ Goiânia, GO - Brasil

Harry Acquatella, MD, FASE (Chair); Federico M. Asch, MD, FASE (co-Chair); Marcia M. Barbosa, MD, PhD, FASE; Marcio Barros, MD, PhD; Caryn Bern, MD, MPH; João L. Cavalcante, MD, FASE; Luis Eduardo Echeverria Correa, MD; João Lima, MD; Rachel Marcus, MD; José Antonio Marin-Neto, MD, PhD; Ricardo Migliore, MD, PhD; José Milei, MD, PhD; Carlos A. Morillo, MD; Maria Nunes, MD, PhD; Marcelo Luiz Campos Vieira, MD, PhD; Rodolfo Viotti, MD*
Caracas, Venezuela; Washington, Distrito de Colúmbia, Estados Unidos; Belo Horizonte e São Paulo, Brasil; San Francisco, Califórnia, Estados Unidos; Pittsburgh, Pensilvânia, Estados Unidos; Floridablanca, Santander, Colômbia; Baltimore, Maryland, Estados Unidos; San Martin e Buenos Aires, Província de Buenos Aires, Argentina; Hamilton, Ontário, Canadá

Além das sociedades colaboradoras listadas no título, este documento é aprovado pelos seguintes parceiros internacionais da American Society of Echocardiography (ASE): American Society of Echocardiography International Alliance Partners: the Argentinian Federation of Cardiology, the Argentinian Society of Cardiology, the British Society of Echocardiography, the Chinese Society of Echocardiography, the Echocardiography Section of the Cuban Society of Cardiology, the Echocardiography Section of the Venezuelan Society of Cardiology, the Indian Academy of Echocardiography, the Indian Association of Cardiovascular Thoracic Anaesthesiologists, the Iranian Society of Echocardiography, the Japanese Society of Echocardiography, the Mexican Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging, and the Saudi Arabian Society of Echocardiography.

Do Centro Médico de Caracas, San Bernardino, Caracas, Venezuela (H.A.); Medstar Washington Hospital Center, Washington, Distrito de Colúmbia, Estados Unidos (F.M.A. and R.M.); Socor Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (M.M.B.); Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (M.B.); University of California San Francisco, San Francisco, Califórnia, Estados Unidos (C.B.); University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia, Estados Unidos (J.L.C.); Fundacion Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colômbia (L.E.E.C.); Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Estados Unidos (J.L.); Unidade de Cardiologia Intervencionista, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (J.A.M-N.); Hospital Eva Perón, San Martin, Província de Buenos Aires, Argentina (R.M. and R.V.); Instituto de Investigaciones Cardiológicas, UBA-Conicet, Buenos Aires, Argentina (J.M.); University of Calgary and McMaster University, Population Health Research Institute, Hamilton, Ontário, Canadá (C.A.M.); Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (M.N.); Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brasil (M.L.C.V.).

Os seguintes autores declararam não haver conflito de interesses com relação a este documento: Harry Acquatella, MD, FASE; Federico M. Asch, MD, FASE; Marcia M. Barbosa, MD, PhD, FASE; Marcio Barros, MD, PhD; João L. Cavalcante, MD, FASE; Rachel Marcus, MD, José Antonio Marin-Neto, MD, PhD; Ricardo Migliore, MD, PhD; José Milei, MD, PhD; Maria Nunes, MD, PhD; Marcelo Luiz Campos Vieira, MD, PhD; Rodolfo Viotti, MD

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiotia Chagásica; Aneurisma Cardíaco; Disfunção Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia; Imagem por Ressonância Magnética.

DOI: 10.5935/2318-8219.20180035

Os seguintes autores declararam conflitos de interesse: Caryn Bern, MD, MPH, consultor da Chemogroup. Luis Eduardo Echeverria Correa, MD, recebe auxílio-pesquisa da Roche. João Lima, MD, recebe apoio da Toshiba Medical Systems. Carlos A. Morillo, MD, recebe auxílio financeiro do Canadian Institute for Health Research (CIHR), TDR-WHO (BENEFIT Trial), Merck Sharp & Dohme (STOP-CHAGAS Trial), Bayer, BMS/Pfizer; foi palestrante da Bayer e da Boehringer Ingelheim; e membro do Conselho Consultivo da Boston Scientific.

* É com pesar que a ASE e os autores relatam o falecimento do Dr. Rodolfo Viotti em março de 2017, enquanto este documento era redigido. Foi uma honra ter trabalhado com Dr. Viotti em um assunto que foi de sua grande estima durante sua longa carreira.

Atenção aos membros da ASE: visitem www.aseuniversity.org para adquirir gratuitamente créditos para educação médica continuada por meio de atividades on-line relacionadas a este artigo. Não membros devem se associar à ASE, para poder ter acesso a este grande benefício!

Para solicitar reedição: American Society of Echocardiography, 2530 Meridian Parkway, Suite 450 Durham, NC 27713 USA (e-mail: ase@asecho.org).

Copyright 2018 by the American Society of Echocardiography

Esse documento foi revisado pelos membros do 2017-2018 ASE Guidelines and Standards Committee, ASE Board of Directors, e ASE Executive Committee. Os revisores incluem Azin Alizadehal, MD, FASE, Bonita Anderson, MAPLSC, DMU, AMS, FASE, ACS, Alicia Armour, BS, MA, RDCS, FASE, Kim Baker, BS, RDCS, RVT, FASE, Joao L. Cavalcante, MD, FASE, Scott D. Choyce, RDCS, RVT, RDMS, FASE, Frederick C. Cobey, MD, FASE, Craig Fleishman, MD, FASE, Mark K. Friedberg, MD, FASE, Neal Gerstein, MD, FASE, Yvonne E. Gilliland, MD, FASE, Robi Goswami, MD, FASE, Lanqi Hua, RDCS (AE/PE/FE), FASE, Pei-Ni Jone, MD, FASE, Stephen Little, MD, FASE, James N. Kirkpatrick, MD, FASE, Rick Meece, ACS, RDCS, RCS, RCIS, FASE, Andy Pellett, PhD, RCS, RDCS, FASE, Sorin Pislaru, MD, PhD, FASE, Juan Carlos Plana, MD, FASE, David Rubenson, MD, FASE, Fadi Shamoun, MD, FASE, Raymond F. Stainback, MD, FASE, e David H. Wiener, MD, FASE.

AVISO DE RESPONSABILIDADE: este relatório é disponibilizado pela ASE como fonte de referência de cortesia para os membros. Este relatório contém apenas recomendações e não deve ser usado como base exclusiva para tomar decisões na prática médica ou para ações disciplinares contra qualquer empregado. As declarações e recomendações contidas neste relatório baseiam-se principalmente nas opiniões de especialistas, em vez de em dados científicamente verificados. A ASE não faz garantias expressas ou implícitas quanto à integridade ou precisão das informações contidas neste relatório, incluindo a garantia de comercialização ou adequação para um propósito específico. Em nenhum caso, a ASE será responsável por você, seus pacientes ou quaisquer outros terceiros, por qualquer decisão ou ação tomada por você ou por outras partes com base nessas informações. Tampouco o uso desta informação constitui a oferta de aconselhamento/recomendação médica pela ASE, ou cria qualquer relação médico-paciente entre ASE e seus pacientes ou qualquer outra pessoa.

Esta diretriz do ASE é traduzida e reimpressa com permissão.

Abreviações

123 I-MIBG	iodo-123-metiodobenzilguanidina
BNP	peptídeo natriurético cerebral
CCh	doença de Chagas crônica
Dch	doença de Chagas
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
ECG	eletrocardiograma
FAC	variação fracional da área
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	insuficiência cardíaca
NT-pro BNP	fragmento N-terminal peptídeo natriurético do tipo B
NYHA	New York Heart Association
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
RMC	ressonância magnética cardíaca
RTG	realce tardio do gadolíneo
SGL	<i>strain</i> global longitudinal
SR	<i>strain rate</i>
TAPSE	excursão sistólica do anel tricúspide, sigla do inglês <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TC	tomografia computadorizada
TCC	tomografia computadorizada cardíaca
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
Vp	velocidade de propagação

Sumário

I. Introdução	03
II. Epidemiologia da doença de Chagas: distribuição geográfica mundial e nos Estados Unidos	03
III. Fisiopatologia relacionada aos exames de imagem e à apresentação clínica	05

IV. Características especiais do eletrocardiograma e dos métodos de imagem em relação à doença de Chagas

IV.a. Eletrocardiograma e monitoração eletrocardiográfica contínua	05
IV.b. Ecocardiografia	06
IV.b.i. Modo M e ecocardiografia bidimensional	06
IV.b.ii. Ecocardiograma tridimensional	11
IV.b.iii. Ecocardiografia com <i>strain</i> e <i>speckle tracking</i>	12
IV.c. Ressonância magnética cardíaca e tomografia computadorizada	13
IV.d. Medicina nuclear	16

V. Função ventricular.....

V.a. Função sistólica ventricular esquerda	17
V.b. Função diastólica do ventrículo esquerdo	18
V.c. Função ventricular direita	18

VI. Recomendações para o uso das modalidades de imagem, de acordo com o estágio da doença: diagnóstico, monitoramento e implicações prognósticas.....

VI.a. Doença de Chagas aguda	19
VI.b. Doença de Chagas crônica	20
VI.b.i. Doença de Chagas silenciosa ou assintomática (estágio A, B1 e B2): monitoramento da função do ventrículo esquerdo e dano miocárdico	20
VI.b.ii. Cardiopatia chagásica crônica sintomática (estágios C e D)	21
<i>VI.b.ii.1. Função ventricular do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca</i>	21
<i>VI.b.ii.2. Tromboembolismo</i>	21
<i>VI.b.ii.2 Arritmias cardíacas</i>	21

VII. Sumário e conclusões

Referências	23
--------------------------	----

I. Introdução

A Doença de Chagas (DCh) é um problema importante de saúde pública na maioria dos países da América Latina. Apesar de ser observada principalmente nas áreas rurais, nas últimas décadas ela tem se alastrado para dentro das áreas urbanas e de países situados em zonas não endêmicas, resultado da migração de indivíduos infectados. O aumento do número de casos está sendo observado nos Estados Unidos, na Espanha e em outros países, fazendo com que aumentem o interesse mundial pelo diagnóstico e o manejo dos pacientes acometidos pela doença.

Durante a campanha contra a malária, em Lassance (MG, Brasil) em 1909, Carlos Chagas identificou o parasita *Trypanosoma cruzi*, seu vetor de transmissão, um triatomíneo com diferentes nomenclaturas em diferentes países (*kissing bug*, barbeiro, vinchuca, chinche etc.), e descreveu os primeiros casos da doença.¹ A transmissão se dá principalmente pela picada do vetor transmissor, mas também pode ocorrer via transfusão sanguínea, transmissão vertical (diretamente da mãe para o feto), pela ingestão de alimentos contaminados, transplante de órgãos e acidentes laboratoriais. Programas de combate ao vetor transmissor têm diminuído substancialmente tanto a presença de *T. cruzi* quanto a incidência da DCh. Entretanto, cerca de 70 milhões de pessoas permanecem sob o risco de adquirir a infecção.²

O diagnóstico da DCh é feito mediante dados epidemiológicos da história clínica, associados a duas ou mais sorologias positivas. Há duas fases clínicas da infecção por *T. cruzi*: a fase aguda, que se inicia tão logo o paciente adquire a infecção, e a crônica, que pode durar décadas. Cerca de 70 a 80% dos indivíduos com a forma crônica da infecção por *T. cruzi* permanecem assintomáticos (forma indeterminada), enquanto 20 a 30% desenvolvem a forma cardíaca e/ou a gastrintestinal.³ Pacientes com Doença de Chagas Crônica (CCh) são estadiados de acordo com o grau de agressão miocárdica e a evidência de sintomas de Insuficiência Cardíaca (IC) (Tabela 1).^{4,5} A avaliação do Eletrocardiograma (ECG) é mandatória devido às alterações precoces da CCh serem, em sua maioria, distúrbios de condução e/ou arritmias ventriculares. A introdução de diversas modalidades de imagem cardíaca, como ecocardiografia, medicina nuclear, Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e radiografia de tórax, fornece informações valiosas sobre a estrutura e da função cardíacas.

Este documento tem o intuito de prover recomendações para o uso do ecocardiograma e outras modalidades de imagem cardíaca para o diagnóstico, a classificação e a análise de risco de lesão miocárdica secundária às formas precoces ou avançadas da CCh.

II. Epidemiologia da doença de Chagas: distribuição geográfica mundial e nos Estados Unidos

A DCh é causada pelo protozoário parasita *T. cruzi*, transmitido quando as fezes de um triatomíneo infectado (vetor transmissor) contaminam o hospedeiro mamífero por meio da picada do inseto ou do contato com as membranas mucosas.⁶ A infecção é vitalícia na ausência de tratamento. O vetor transmissor pode ser encontrado em algumas regiões das Américas do Norte, Central e do Sul, com distribuição geográfica determinada tanto pela natureza do triatomíneo quanto por fatores como condições de moradia que favorecem o contato entre o vetor transmissor e a população humana.⁷ A transmissão também pode ocorrer pela transfusão de hemoderivados, do transplante de órgãos e de medula óssea, e da mãe para o feto. A ocorrência de transmissão por alimentos contaminados tem sido registrada na região norte da América do Sul.⁸ Além disso, pessoas infectadas com *T. cruzi* migraram de zonas rurais endêmicas para os centros urbanos latino americanos, e centenas de milhares destas pessoas vivem nos Estados Unidos, na Espanha e em outros países não endêmicos situados fora da América Latina (Figuras 1 e 2).^{9,10}

T. cruzi infecta diversas espécies de mamíferos. Dentre os vetores transmissores, os classificados como domésticos são os principais responsáveis por grande parte dos casos de infecção em humanos, uma vez que estão adaptados a habitar rachaduras das paredes de pau a pique e telhados de palha, que compõem residências rurais precárias.¹¹ Moradores destas formas de habitação permanecem constantemente expostos aos vetores e parasitas por muitos anos. Em zonas altamente endêmicas, grande porcentagem da população é infectada, e sua prevalência tem aumentado, conforme a elevação da expectativa de vida.¹² A prevalência da morbidade secundária a miocardiopatias também tem aumentado em decorrência do envelhecimento da população.¹³ Estima-se que 20 a 30% dos indivíduos infectados com *T. cruzi* desenvolvem a cardiomiopatia chagásica, mas, em zonas endêmicas ou que

Tabela 1 – Estágios da doença de Chagas

Infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> e achados de doença de Chagas em fase aguda	Fase aguda		Fase crônica			
	Forma indeterminada		Miocardiopatia chagásica			
			B1	B2	C	D
(+/-) sorologia ECG normal Ausência de cardiopatia ou IC	(+/-) sorologia ECG normal Ausência de cardiopatia ou IC	Miocardiopatia estrutural (ECG alterado ou Eco) mas com função do VE normal Sem IC	Disfunção do VE Sem IC	Disfunção de VE IC (vigente ou pregressa)	IC refratária, apesar de terapia medicamentosa otimizada	

ECG: eletrocardiograma; Eco: Ecocardiograma com Doppler colorido; VE: ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca. Fonte: modificado de Andrade et al.⁴ e Bern et al.⁵

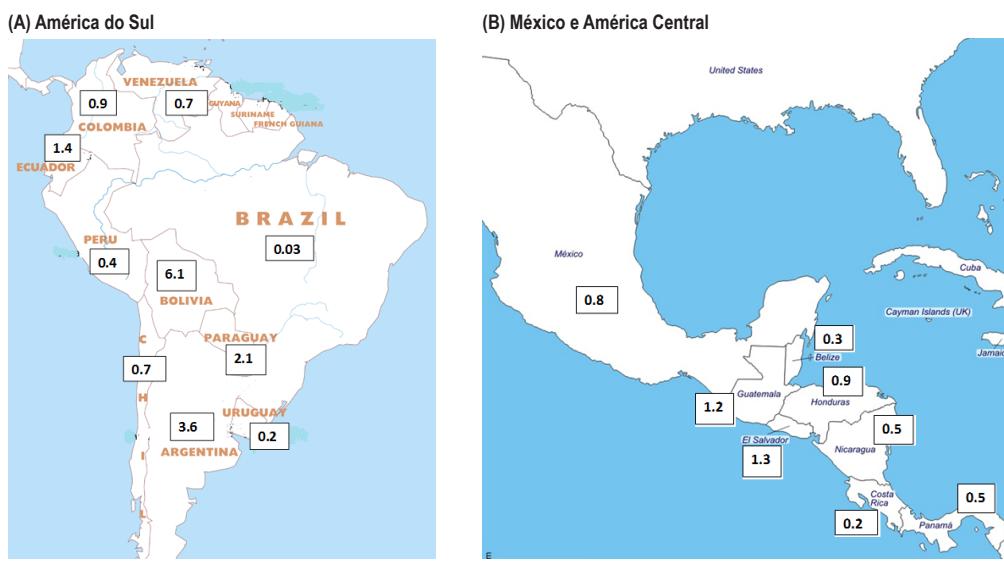


Figura 1 – Prevalência estimada da infecção por *Trypanosoma cruzi* em 100 habitantes por país. (A) América do Sul. (B) México e América Central.²

Distribuição dos casos de infecção por *Trypanosoma cruzi*, baseado em estimativas oficiais e status da transmissão vetorial no mundo, de 2006 a 2009

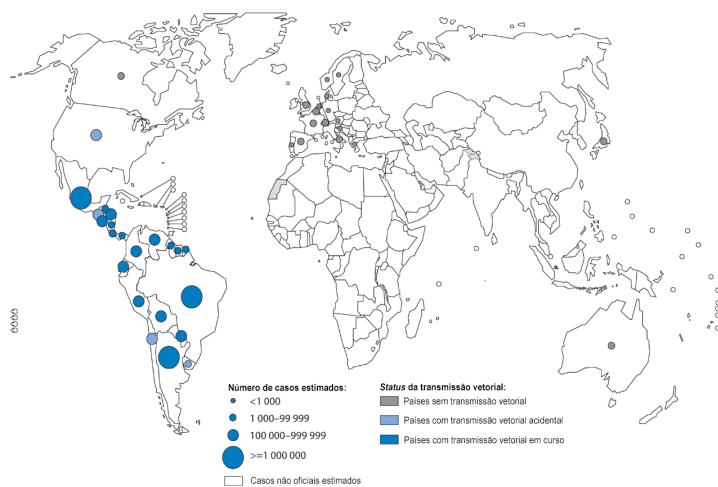


Figura 2 – Número estimado dos casos de doença de Chagas por país e seu status da transmissão vetorial (2009). Obtido com permissão da World Health Organization (http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Chagas_2009.png).

já foram endêmicas, observa-se porcentagem muito maior entre a população idosa, que podem apresentar as respectivas alterações cardíacas da doença.³

A América Latina reduziu substancialmente a taxa de transmissão de *T. cruzi*, tendo como um dos grandes responsáveis a aplicação de inseticidas para o controle de infestação doméstica.¹⁴ A estimativa global da prevalência da DCh caiu de 18 milhões, em 1991, quando teve início o primeiro programa de controle regional, para aproximadamente 6 milhões, em 2010.^{2,6,14} A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) observou a interrupção da transmissão por vetores domésticos em vários países das Américas Central e

do Sul.^{15,16} O rastreamento sorológico de *T. cruzi* é aplicado na maioria dos bancos de sangue da América Latina e dos Estados Unidos, e alguns países dispõem de sistema de rastreamento da DCh congênita. Não obstante, a DCh permanece como uma das parasitoses mais importantes do Ocidente.

A região sul do continente norte-americano identificou ciclos de transmissão entre os vetores infectados e hospedeiros mamíferos, como texugos, gambás, ratos e cães domésticos.^{7,17} Mesmo assim, a maioria dos indivíduos infectados é formada por imigrantes latino-americanos infectados em seus respectivos países de origem. Eles são encontrados praticamente em todos os Estados da região sul do continente

norte-americano. Baseando-se na população imigrante latino-americana e na estimativa da prevalência da DCh em seus respectivos países de origem, há, aproximadamente, 300 mil pessoas infectadas por *T. cruzi* residindo nos Estados Unidos.⁹ Casos novos de infecção a partir de vetor transmissor local foram documentados nos últimos 60 anos, com base em doadores de sangue cuja infecção adquirida na América Latina foi descartada ou julgada como pouco provável.^{7,18,19} A avaliação da prevalência nos Estados Unidos é escassa e se restringe a pesquisas de pequena escala ou a série de casos em populações escolhidas devido ao alto risco presumido (por exemplo, indivíduos latino-americanos com miocardiopatia não isquêmica).²⁰⁻²² O baixo reconhecimento da doença pode ser um dos fatores responsáveis pelo fato de casos de miocardiopatia chagásica não serem identificados e pelo seu não rastreamento em mulheres com alto risco de transmissão vertical.^{23,24} Além disso, é necessário que seja realizado um trabalho maior, para que sejam ampliados o conhecimento e a informação a respeito do tema entre as pessoas em idade fértil nos Estados Unidos. Por fim, são necessários estudos epidemiológicos mais profundos, e melhores métodos de diagnóstico e de tratamento à disposição.

Pontos-chave

A DCh é uma parasitose endêmica nas Américas, que pode ser subdiagnosticada se não houver promoção de importantes campanhas de rastreamento.

Houve importante progresso em relação à queda das transmissões pelo vetor e da mãe para o feto (transmissão vertical) devido a campanhas de dedetização doméstica e à melhoria habitacional, porém, ainda há 6 milhões de pessoas infectadas e outras 70 milhões estão sob risco de infecção nas Américas.

A transmissão via vetor ocorre na região sul dos Estados Unidos, mas a quantidade de imigrantes infectados na América Latina por *T. cruzi* se sobrepõe à dos primeiros. Pacientes com DCh são encontrados em praticamente todos os Estados dos Estados Unidos e em outros países fora das Américas.

III. Fisiopatologia correlacionada aos exames de imagem e à apresentação clínica

A fisiopatologia da agressão miocárdica na CCh em sua fase crônica é complexa e multifatorial. CCh é uma miocardiopatia inflamatória adquirida, causada por três principais processos patológicos: inflamação, morte celular e fibrose. É consenso o fato de que a persistência do parasita e a resposta imunológica deflagrada por ele exercem papel primordial na patogênese da CCh.²⁵

Devido a tais mecanismos patogênicos subjacentes, uma variedade de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais tem se apresentado em pacientes com CCh.²⁶ Dentre as células que compõem a parte estrutural cardíaca e são afetadas pelo processo inflamatório, estão os miócitos, cuja lise celular redundante em retração secundária à necrose, e lesão irreversível do sistema de condução e de células nervosas cardíacas. A destruição progressiva da estrutura natural do coração leva a um notável processo de reparação e fibrose, caracterizado por um acúmulo denso de colágeno no interstício, enclausurando

fibras ou grupos de fibras miocárdicas.²⁷ Isso explica a frequente ocorrência de bloqueios atrioventriculares e interventriculares, a disfunção do nó sinusal, as arritmias ventriculares malignas e a morte súbita em pacientes com CCh.²⁸ Estudos recentes em modelos experimentais de infecção crônica por *T. cruzi* têm demonstrado que, em estágios mais precoces, a coalescência de algumas áreas do miocárdio inflamado, necrosado e fibrosado origina tipicamente uma área com alteração segmentar de movimentação da parede do Ventrículo Esquerdo (VE), aspecto característico da CCh.²⁹ Em estágios mais avançados, observa-se que tal alteração segmentar gradativamente conduz à disfunção global da contratilidade cardíaca. A última consequência é a miocardiopatia dilatada com disfunção biventricular e IC.²⁸

Distúrbios da microcirculação coronariana, incluindo a elevada agregação plaquetária, microtrombos, espasmo da microcirculação e disfunção endotelial, foram relatados em modelos animais de infecção por *T. cruzi* e em estudos com indivíduos com DCh.³⁰ Este fenômeno precede e pode ser considerado fator causal para o desenvolvimento da alteração segmentar da parede do VE. Reação anormal ao estímulo de vasodilatadores e vasoconstritores também foi observada em artérias coronarianas epicárdicas de portadores de DCh. No geral, estes distúrbios da microcirculação coronária podem causar necrose de miócitos por isquemia e consequente fibrose, as quais são clinicamente identificadas como sintomas equivalentes aos da isquemia miocárdica, com alteração de ECG e de perfusão descrita em pacientes com DCh, que apresentam angiograficamente artérias coronarianas normais. Nos estágios avançados de DCh, aneurismas ventriculares são detectados geralmente em zonas irrigadas e situadas entre as artérias coronarianas principais, como a região entre as artérias descendente anterior e descendente posterior, e as artérias coronárias direita e circunflexa, que irrigam o ápex e a parede basal posterior do VE, respectivamente.³¹

Praticamente todos os aspectos fisiopatológicos da CCh podem ser detectados usando várias modalidades de imagem, que são discutidas nas seções seguintes.

IV. Características especiais do eletrocardiograma e dos métodos de imagem em relação à doença de Chagas

IV.a. Eletrocardiograma e monitoração eletrocardiográfica contínua

As alterações eletrocardiográficas geralmente são o primeiro indicador de envolvimento cardíaco na DCh. O ECG permanece como um teste diagnóstico custo-efetivo, que deve ser realizado rotineiramente após a confirmação sorológica. Diretrizes regionais recentes recomendam a realização do ECG de 12 derivações para o diagnóstico e a estratificação de risco dos pacientes com DCh (Recomendação: Classe I, Nível de Evidência C).⁴

Geralmente, a apresentação aguda da DCh é autolimitada e se manifesta com sintomas semelhantes aos de um quadro gripal. Em aproximadamente 5% dos casos, a miocardite aguda pode se manifestar clinicamente com ampla variedade de alterações eletrocardiográficas. Os achados mais frequentes

são inespecíficos e comuns a quadros de miocardite, incluindo a taquicardia sinusal, alterações difusas da repolarização ventricular, complexos QRS de baixa voltagem e bloqueio atrioventricular. Nos casos de miocardite grave, podem ocorrer bloqueios atrioventriculares avançados e distúrbios de condução intraventricular (bloqueios fasciculares e bloqueio de ramo).³² Em uma série de casos de miocardite chagásica aguda, alterações eletrocardiográficas foram documentadas em 66% dos pacientes. O achado mais frequente foi a alteração na repolarização ventricular (37%), e a arritmia mais frequente foi a taquicardia sinusal inapropriada (9%), seguida por extrassístoles atriais (8%). Nesta série, somente 2% dos pacientes desenvolveram bloqueio completo de ramo direito.³³ Um ECG anormal, durante a fase aguda, pode ter implicações prognósticas, conforme relatado por Porto et al. em uma série de pacientes que apresentaram miocardite chagásica aguda.³⁴

O ECG é utilizado na classificação do estágio da doença nos pacientes com a forma crônica da DCh. A ausência de alterações eletrocardiográficas classifica os portadores de *T. cruzi* como tendo a forma indeterminada da doença (Estágio A, Tabela 1). Um ECG normal é raro na presença de disfunção ventricular esquerda moderada à importante, enquanto um grande número de alterações eletrocardiográficas correlaciona-se com disfunção ventricular esquerda mais grave, especialmente quando o bloqueio completo do ramo esquerdo está presente. É importante perceber que alterações eletrocardiográficas foram fortemente associadas com acometimento cardíaco na DCh no estudo REDS-II (*Retrovirus Epidemiology Donor Study-II*), com alto valor preditivo negativo (95%) para miocardiopatia chagásica. Este dado sugere que, em áreas rurais com limitação importante de recursos, um ECG normal, sem outras modalidades de imagem, como o ecocardiograma, poderia ser suficiente para o rastreamento de indivíduos assintomáticos infectados por *T. cruzi*.³⁵

As alterações eletrocardiográficas mais precoces no acometimento cardíaco da DCh geralmente envolvem o sistema de condução, manifestando-se frequentemente como bloqueio completo do ramo direito e/ou bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus também têm sido fortemente relacionados à miocardiopatia chagásica em regiões endêmicas. A disfunção do nó sinusal pode se apresentar como episódios de bradicardia por bloqueio sinoatrial ou taquicardia atrial ectópica (Figura 3). Arritmias ventriculares complexas, como a taquicardia ventricular, podem ocorrer mesmo em pacientes sem IC manifesta, mas estão mais associadas a estágios avançados da miocardiopatia chagásica e denotam prognóstico ruim.^{36,37}

O ECG também é ferramenta útil para estratificação de risco. Alterações como a presença de extrassístoles ventriculares, dispersão aumentada do intervalo QT, complexos QRS de baixa voltagem, fragmentação do QRS e duração prolongada do complexo QRS têm sido associadas a um pior prognóstico.³⁸⁻⁴⁰ O surgimento de alterações eletrocardiográficas indica progressão da doença (Estágio B, Tabela 1), precedendo o aparecimento dos sintomas de IC (Estágios C e D). Alterações eletrocardiográficas são frequentes e primariamente relacionadas com alterações inespecíficas da repolarização ventricular (30-40%), bloqueio completo do ramo direito

associado ao bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (20 a 35%), extrassístoles ventriculares (5 a 10%) e fibrilação atrial (5 a 10%).^{4,41} Estes achados recentemente foram reforçados por Echeverría et al., que, utilizando ECG para o estadiamento da miocardiopatia chagásica, conseguiram predizer a progressão da doença conforme determinado pela elevação dos níveis do fragmento N-Terminal do Peptídeo Natriurético do Tipo B (NT-pro BNP) e da troponina de alta sensibilidade.⁴²

Monitoração eletrocardiográfica contínua: a monitorização eletrocardiográfica contínua de 24 horas (Holter) é recomendada para os pacientes com sintomas sugestivos de arritmias (palpitações, pré-síncope ou síncope) ou na presença de determinados achados eletrocardiográficos, como bradiarritmias sinusais (frequência cardíaca < 40 batimentos por minuto e/ou pausas sinusais prolongadas), bloqueio atrioventricular de segundo grau e episódios frequentes e/ou repetitivos de extrassístoles ventriculares.^{4,43}

A monitorização eletrocardiográfica contínua pode identificar pacientes com maior risco de morte súbita e desmascarar sinais precoces de disfunção cardíaca autonômica, como a variabilidade reduzida da frequência cardíaca.⁴⁴ Em pacientes assintomáticos e naqueles com sintomas pouco frequentes, o Holter apresenta baixa acurácia diagnóstica, não sendo indicado de rotina. Um monitor cardíaco implantável pode ser considerado em pacientes com outros marcadores de risco, como disfunção ventricular esquerda ou direita, alterações na contratilidade segmentar, e síncope associada a palpitações ou extrassístoles ventriculares frequentes.

Em resumo, um ECG deve ser realizado em todos os pacientes com sorologia positiva para *T. cruzi*. O uso desta estratégia justifica-se por sua custo-efetividade e pela ampla disponibilidade deste teste diagnóstico, além do alto valor preditivo negativo, para excluir miocardiopatia em pacientes infectados por *T. cruzi*. O ECG é útil para dois propósitos: para estadiar e para predizer a progressão da doença. O momento apropriado e a frequência para a realização do ECG durante o seguimento permanecem em discussão, não tendo evidências que possam embasar recomendações. Parece razoável que, em indivíduos com ECG normal de base, o seguimento com exames eletrocardiográficos deve ser realizado a cada 5 a 10 anos. Rastreamento adicional com biomarcadores e exames de imagem pode ser realizado após avaliação individualizada, dependendo dos achados eletrocardiográficos. Pacientes com extrassístoles ventriculares frequentes, taquicardia ventricular não sustentada e outras bradiarritmias e taquiarritmias identificadas pelo Holter devem ser submetidos à avaliação adicional da função ventricular esquerda.

IV.b. Ecocardiografia

IV.b.i. Modo M e ecocardiografia bidimensional

A CCh é uma miocardiopatia inflamatória, que pode afetar o miocárdio de maneira regional ou segmentar. Em exames de imagem, o coração pode ser estruturalmente normal, apresentar alterações ventriculares segmentares (contratilidade de parede, afilamento, aneurismas etc.), ou apresentar-se

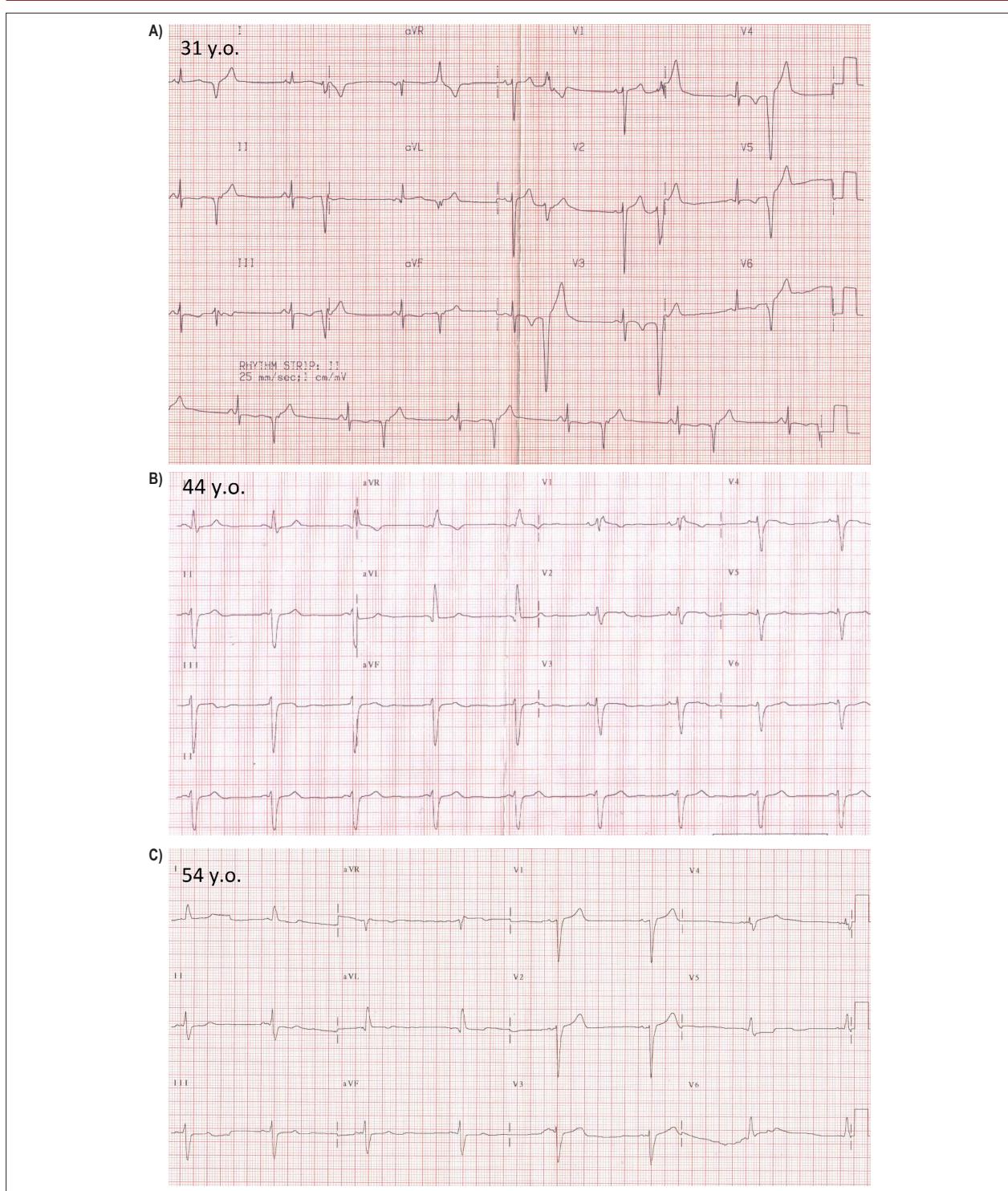


Figura 3 – Progressão eletrocardiográfica de um único paciente com doença de Chagas ao longo de 23 anos de seguimento. (A) Aos 31 anos, bradicardia sinusal, bigeminismo ventricular, QRS estreito (0,10 segundo), supradesnívelamento do segmento ST-T com convexidade superior e ondas T invertidas (sugerindo aneurisma apical, posteriormente demonstrado ao Eco bidimensional). (B) Aos 44 anos, ritmo sinusal, sem extrassístoles e novo bloqueio completo do ramo direito, associado ao bloqueio fascicular anterior do ramo esquerdo (duração do QRS aumentou para 0,134 segundo); as ondas R precordiais diminuíram de amplitude. (C) Aos 54 anos, bradicardia sinusal, sem extrassístoles, presença de bloqueio fascicular anterior do ramo esquerdo, mas com ausência de bloqueio do ramo direito (o qual aparece durante o exercício), duração de QRS de 0,126 segundo. Estas alterações podem explicar as diferentes taxas de achados eletrocardiográficos. As imagens correspondentes ao Eco bidimensional deste paciente aos 54 anos de idade estão disponíveis na Figura 5.

como miocardiopatia dilatada com comprometimento difuso, associada à doença cardíaca valvar (principalmente insuficiência mitral e tricúspide funcional). Em geral, a avaliação ecocardiográfica deve ser realizada seguindo-se as orientações da diretriz de quantificação de câmaras publicada pela ASE,⁴⁵ com ênfase na função e na morfologia do VE, função ventricular direita e doença valvar. A ausência de anormalidades eletrocardiográficas exclui, na maioria das vezes, a presença de miocardiopatia significante. Entretanto, é razoável realizar pelo menos um ecocardiograma (avaliação basal) em todo paciente com sorologia positiva para DCh e repetir a avaliação ecocardiográfica durante o seguimento, se o ECG torna-se alterado, para documentar a progressão da doença (Tabela 1). Pacientes com miocardiopatia chagásica sintomática (IC) podem apresentar VE hipocinético, dilatado e com fração de ejeção reduzida, ou com dilatação biventricular (Figura 4). Embora infrequente, mesmo indivíduos assintomáticos podem apresentar alterações discretas no ecocardiograma bi e tridimensional, como pequenos aneurismas ou alterações na motilidade segmentar.

Função ventricular esquerda global: levantamentos rurais iniciais utilizando o ecocardiograma nos modos M e bidimensional foram úteis para o estadiamento clínico por meio da avaliação anatômica e do dano funcional, e da avaliação da função ventricular esquerda.^{46,47} As atuais diretrizes da ASE recomendam a avaliação clínica de rotina por meio do ecocardiograma bidimensional e tridimensional, para estimativa das dimensões e dos volumes dos átrios direito e esquerdo, e do Ventrículo Direito (VD) e do VE, além da avaliação da função ventricular direita e esquerda.⁴⁵ A função sistólica global do VE deve ser avaliada no ecocardiograma bidimensional com o cálculo da Fração de Ejeção do VE (FEVE) pelo método biplanar de discos (método de Simpson). A borda endocárdica da cavidade ventricular esquerda deve ser delimitada na interface do miocárdio compactado na telessístole e na telediástole, na incidência apical de quatro e duas câmaras. Embora a acurácia dos volumes ventriculares

e da FEVE seja maior quando se utiliza a ecocardiografia tridimensional (sendo este o método preferível sempre que estiver disponível), a ecocardiografia bidimensional tem a vantagem de ter fácil utilização e ampla disponibilidade. Entretanto, a presença de aneurismas apicais do VE apresenta desafio para a utilização do método dos discos, já que os aneurismas apicais frequentemente não podem ser incluídos dentro do campo do ultrassom (Figura 5).

Alterações regionais da motilidade de parede: alterações segmentares do VE são comuns na miocardiopatia chagásica em qualquer estágio da doença. Estas alterações estão localizadas principalmente no ápice do VE (Figura 6) e nas paredes inferior e inferolateral (Figuras 7 e 8), mas podem afetar outros segmentos do VE ou do VD.⁴⁸

Do ponto de vista técnico, é importante realizar uma avaliação abrangente por meio de múltiplas incidências, de tal forma que as alterações segmentares possam ser demonstradas em pelo menos duas incidências diferentes, para evitar resultados falso-positivos. O uso de contraste ultrassonográfico para opacificação do VE (Figura 9) e a avaliação da contratilidade segmentar são recomendados quando as imagens não puderem ser avaliadas adequadamente em pelo menos dois segmentos contíguos.^{49,50} Além disso, o contraste pode ser particularmente útil para a detecção de pequenos aneurismas e trombos, achados típicos da miocardiopatia chagásica.⁵¹ Em revisão de séries de casos de pacientes com miocardiopatia chagásica submetidos ao ecocardiograma bidimensional, entre os 920 pacientes assintomáticos com disfunção cardíaca leve, a prevalência de aneurisma de VE foi de 8,5%, com aumento da prevalência para 55% em pacientes com doença cardíaca mais avançada.⁴⁷ De forma semelhante, alterações apicais do VE são pouco prevalentes nos pacientes com ECG normal, mas são encontradas em 24% dos pacientes com ECG anormal. Outra alteração contrátil comum envolve as paredes inferior e inferolateral, com prevalência de até 23% em pacientes sintomáticos.

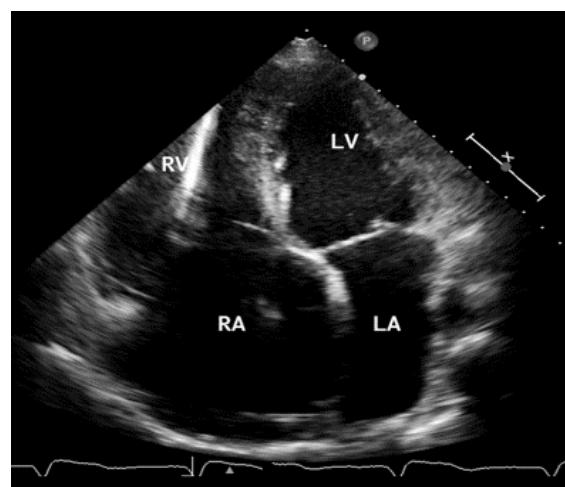
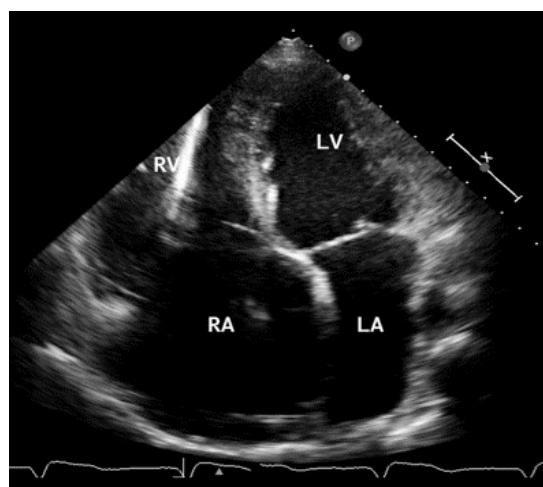


Figura 4 – Cardiomiopatia chagásica dilatada (estágio D). Janela ecocardiográfica apical de quatro câmaras de dois pacientes com insuficiência cardíaca por doença de Chagas crônica com hipocinesia difusa importante e fração de ejeção reduzida, similar às outras cardiomiopatias dilatadas. Marca-passo visualizado nas câmaras cardíacas direitas (seta). Painel à esquerda: ventrículo (LV) e átrio esquerdo (LA), com dilatação importante, e tamanho normal do ventrículo direito (RV). Painel à direita: dilatação biventricular e batrial importante. RA: átrio direito.

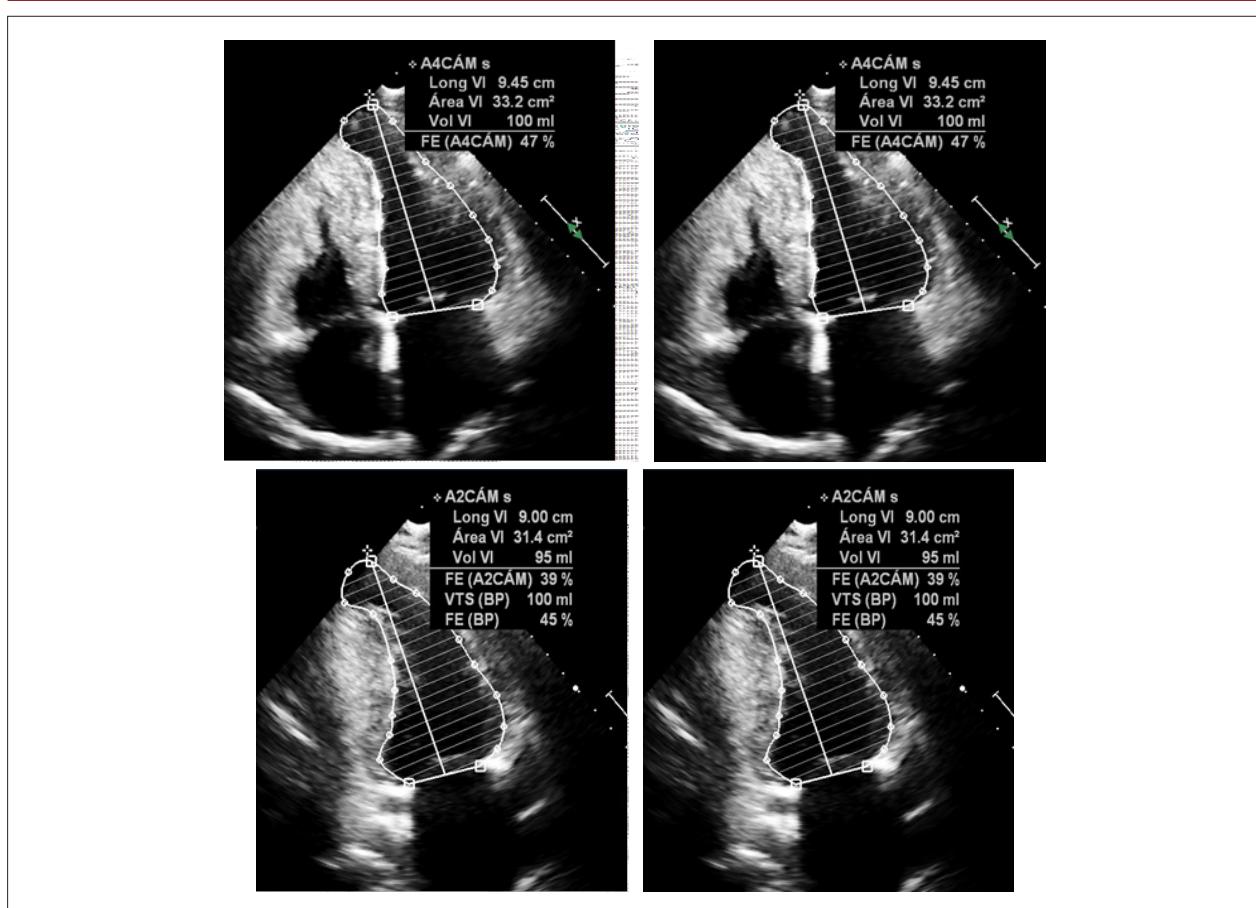


Figura 5 – Desafios na avaliação ecocardiográfica bidimensional dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de discos (regra de Simpson) em pacientes com doença de Chagas crônica e aneurisma apical. Janela apical de quatro e duas câmaras (método biplanar) em paciente de 54 anos com doença de Chagas crônica. Os volumes do ventrículo esquerdo estão aumentados e a fração de ejeção, reduzida discretamente. As alterações eletrocardiográficas seriadas são mostradas na Figura 3. Observa-se o aneurisma apical do ventrículo esquerdo, especialmente na mesossistole (painel à direita). Como neste caso, grandes aneurismas apicais são frequentemente difíceis de serem avaliados devido às limitações no enquadramento da imagem e, portanto, o delineamento adequado da cavidade/interface endocárdica pode não ser factível.

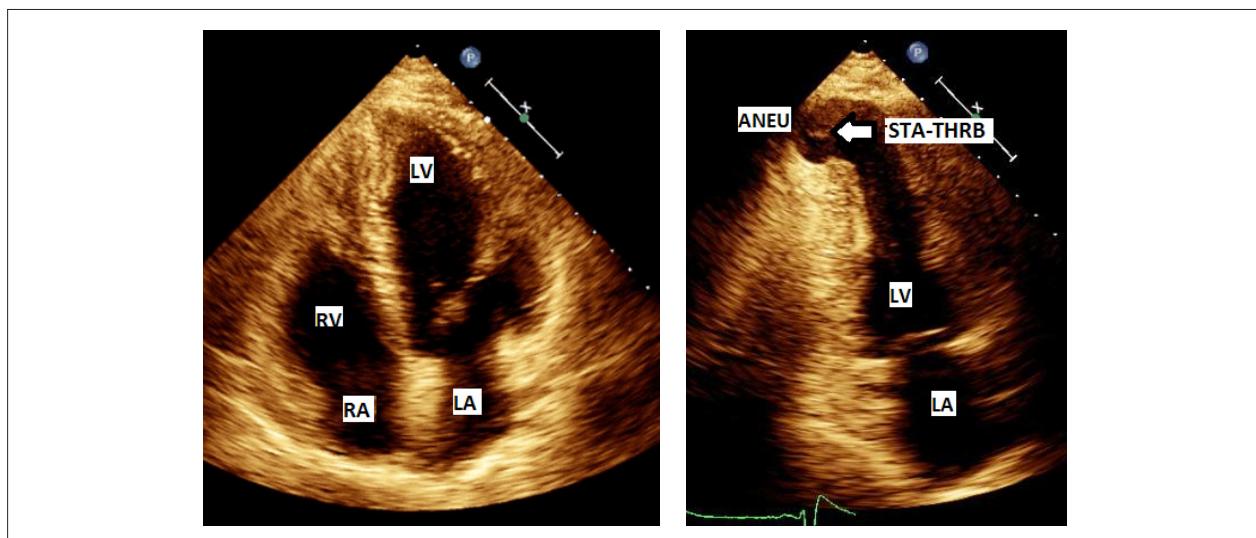


Figura 6 – Aneurisma apical do ventrículo esquerdo e trombos (estágio B2). Janela apical quatro e duas câmaras (painel da esquerda e direita, respectivamente) de paciente de 48 anos com doença de Chagas crônica, que apresentou um evento embólico em membro superior direito. Aneurisma (ANEU) apical do ventrículo esquerdo com estase sanguínea e pequeno trombo (STA-THR). Os segmentos médios e basais do ventrículo esquerdo apresentam contratilidade normal. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi estimada em 45%. Ventríulo direito, átrio esquerdo e átrio direito foram poupanos da doença. Ventrículo direito (RV), átrio esquerdo (LA), e átrio direito (RA) foram relativamente preservados do comprometimento pela doença de Chagas crônica.

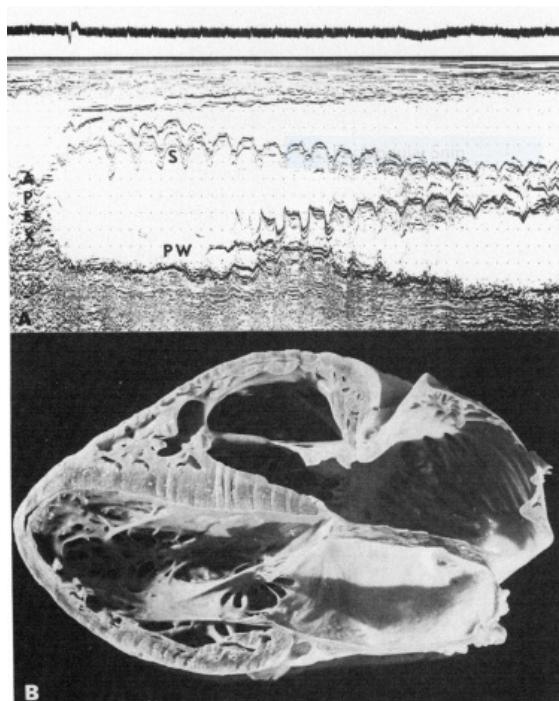


Figura 7 – Fibrose e acinesia na parede lateral inferior, modo M e peça de autópsia. Ecocardiograma modo M no eixo longo (A) e peça cardiaca de autópsia (B) de paciente masculino de 52 anos com doença de Chagas crônica, insuficiência cardíaca e arritmias, evidenciando extensa cicatriz e acinesia da parede lateral inferior, que se estende para o ápex, contrastando com espessamento e movimentação sistólica septal relativamente preservada. As artérias coronárias apresentavam aspecto normal na autópsia. Fonte: reproduzido com permissão da American Heart Association, Acquatella H et al, Circulation, 1980;62:787-799.⁴⁶

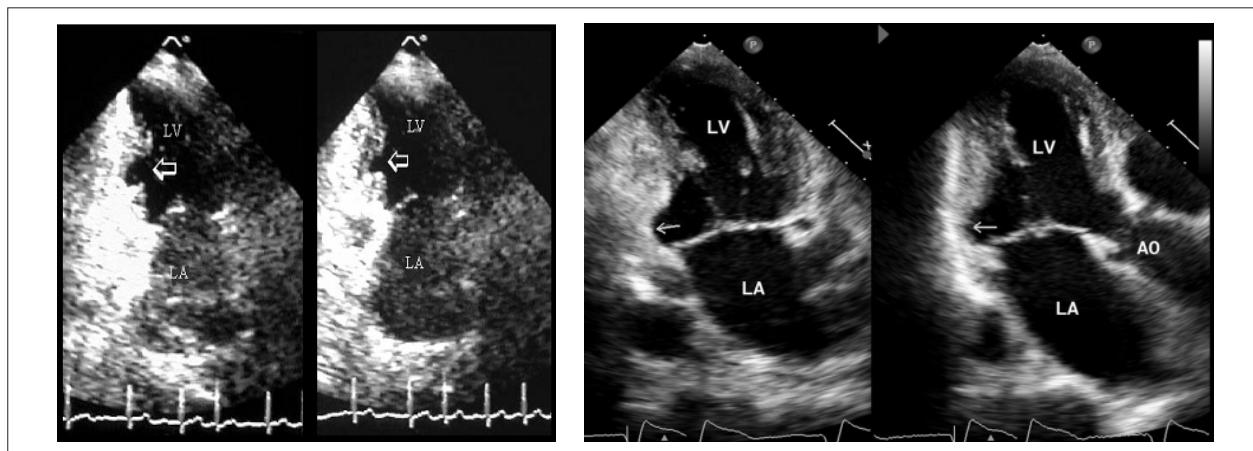


Figura 8 – Aneurisma na parede inferior e lateral inferior do ventrículo esquerdo. Dois pacientes com doença de Chagas crônica e anormalidades da contratilidade segmentar das paredes inferior e lateral inferior. (Painel à esquerda) Janela apical de duas câmaras na diástole e na sístole, respectivamente, mostrando lesão localizada no segmento médio da parede inferior (setas). (Painel à direita) Janela apical de duas e três câmaras, mostrando lesão localizada no segmento basal da parede inferior e lateral inferior (setas). AO: aorta; LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo.

Doença valvar: uma avaliação abrangente dos pacientes com DCh deve incluir o exame detalhado das valvas cardíacas. O ecocardiograma bidimensional é utilizado para avaliar a estrutura valvar e o aparelho subvalvar, e, juntamente da avaliação pelo Doppler, deve permitir a compreensão da etiologia e da gravidade de diferentes doenças/disfunções valvares.^{52,53} A insuficiência funcional das valvas mitral e tricúspide é um achado comum nos

estágios mais avançados da miocardiopatia chagásica (Figura 10). Fatores como o remodelamento ventricular com disfunção progressiva, dissincronia, dilatação do anel valvar, tracionamento apical do aparelho subvalvar, fibrose e aumento atrial podem levar a graus variáveis de disfunção valvar. A compreensão destas alterações auxilia na determinação da necessidade e da estratégia apropriada para intervenções terapêuticas.

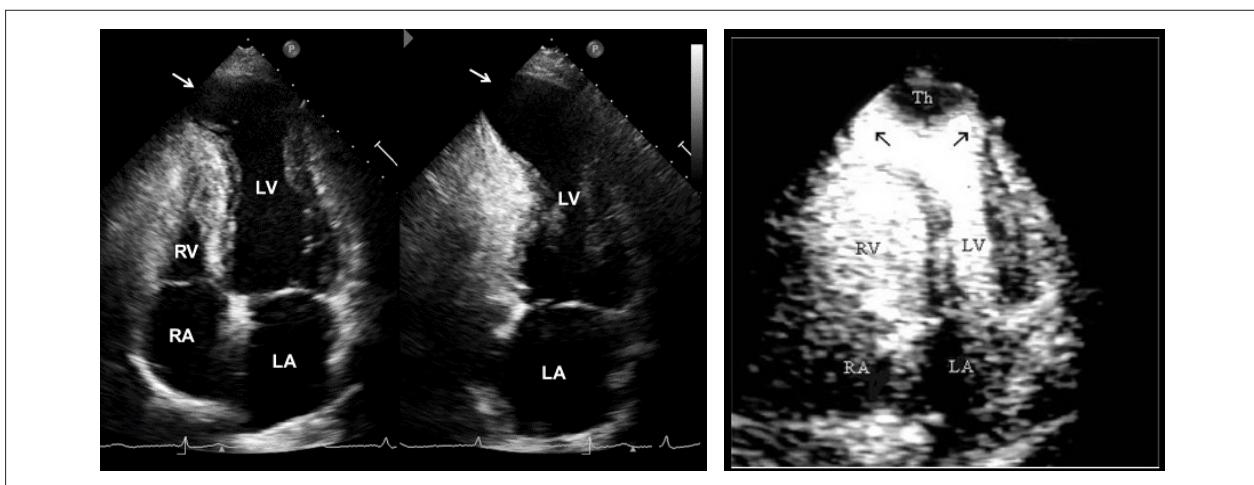


Figura 9 – Aneurisma apical do ventrículo esquerdo (setas) em paciente com insuficiência cardíaca. (Painel à esquerda) Janelas apical de quatro e duas câmaras de um paciente com doença de Chagas crônica no estágio B2 com aneurisma apical do ventrículo esquerdo de grandes dimensões (setas brancas); ventrículo direito (RV) apresenta tamanho normal. (Painel à direita) Eco com contraste para a opacificação do ventrículo esquerdo em outro paciente com doença de Chagas crônica e acometimento biventricular, evidenciando aneurisma apical de grandes dimensões (setas pretas) com um trombo em seu interior. As setas mostram áreas de discinesias. A infusão de contraste define a extensão do aneurisma e o tamanho do trombo. O ventrículo direito apresenta-se mais dilatado que o esquerdo (LV). LA:átrio esquerdo; RA:átrio direito.

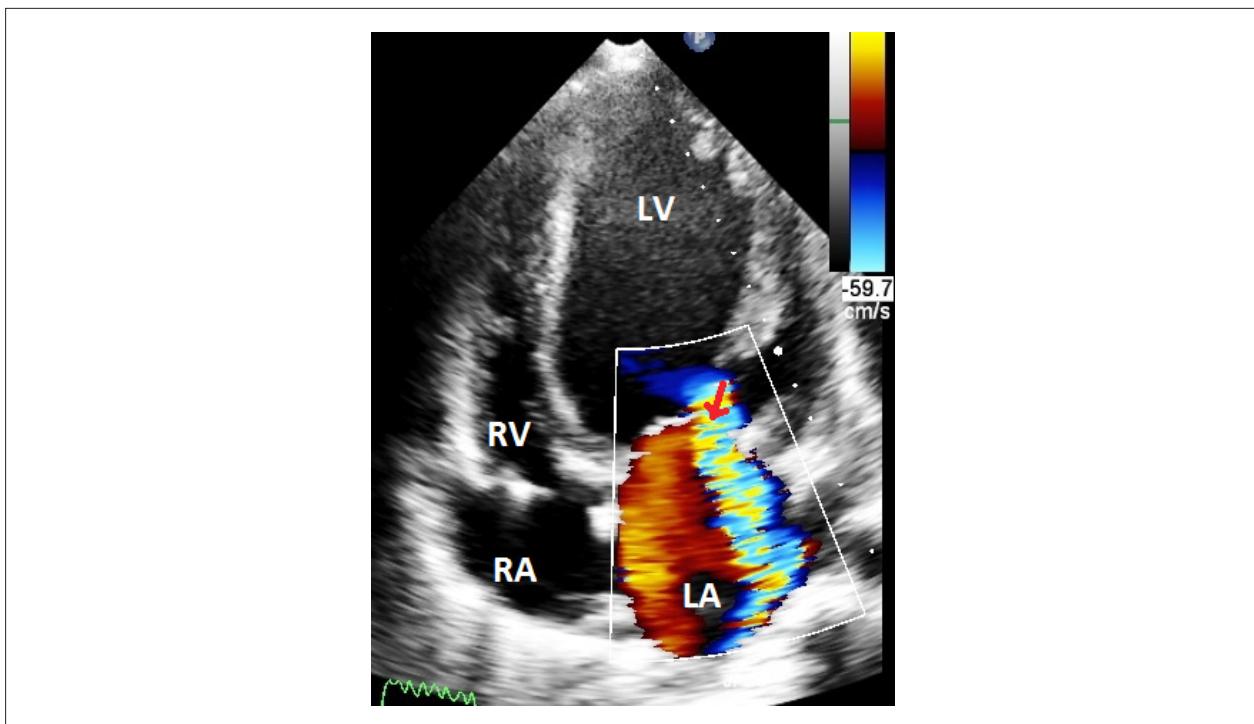


Figura 10 – Insuficiência mitral. Mulher de 47 anos com insuficiência cardíaca por doença de Chagas crônica (estágio D) e insuficiência mitral importante. Imagem do Doppler colorido adquirida na janela apical de quatro câmaras mostra larga área do Doppler colorido (seta vermelha) da insuficiência excentrica, com presença de efeito coanda e jato direcionado para as veias pulmonares esqueras, atingindo o teto do átrio esquerdo (LA) e permitindo uma estimativa visual qualitativa como insuficiência mitral importante. Volume regurgitante estimado foi maior que 50 mL/bat. O ventrículo esquerdo (LV) apresenta-se dilatado e com hipocinesia importante; a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi estimada em 25%. É recomendado realizar uma avaliação abrangente e dedicada da insuficiência mitral por meio de múltiplos parâmetros qualitativos e quantitativos. RA:átrio direito; RV:ventrículo direito.

IV.b.ii. Ecocardiograma tridimensional

Câmaras cardíacas são estruturas tridimensionais com anatomia complexa e formatos variados. Sua precisão do eco bidimensional para avaliação da estrutura, da forma e das

dimensões cardíacas é limitada, pois requer algum grau de reconstrução e suposições geométricas. O eco tridimensional, por outro lado, permite a visualização de câmaras cardíacas em sua totalidade sem suposições geométricas.^{45,54-56}

A criação de imagens ecocardiográficas tridimensionais necessita de transdutores específicos para aquisição de dados de volume (em pirâmide) ao invés de obter apenas uma “fazia”, como é realizado no eco bidimensional. O volume tridimensional pode ser adquirido por meio de um único batimento ou do somatório de pequenos volumes em batimentos consecutivos. Apesar do tridimensional ter vantagens significativas em relação ao eco bidimensional, existem limitações relacionadas às baixas resoluções temporal e espacial, além de artefatos relacionados à aquisição com batimentos consecutivos. Ainda assim, pela visualização direta de todo o VE, o eco tridimensional evita seu encurtamento nas janelas apicais e facilita a mensuração dos volumes do VE e da fração de ejeção por meio do tracejamento direto do contorno endocárdico, ao invés de assumir determinado formato do VE pelas janelas apicais do eco bidimensional, com o método de disco em um ou dois planos (Figura 11). O eco tridimensional é atualmente bem validado quando comparado a outras técnicas de imagem tridimensional, como a RMC e a TC Cardíaca (TCC).^{45,54,56} Este conceito também se aplica à visualização e à mensuração de volumes de outras câmaras cardíacas, como Átrio Esquerdo (AE) e o VD (Figura 12).^{57,58} Assim como em outras formas de miocardiopatia, o eco tridimensional deve ser usado em pacientes com DCh para avaliar o tamanho das câmaras cardíacas e a função ventricular.⁴⁵ Atualmente, os volumes do VE e a fração de ejeção podem ser medidos usando uma variedade de programas semiautomáticos que encurtam o tempo de avaliação e melhoram a reprodutibilidade.⁵⁵ Em pacientes com DCh que se apresentam com IC, é importante conhecer o tamanho e a função do VD, o que é particularmente desafiador com o eco bidimensional. O uso do eco tridimensional permite uma análise acurada do volume e da fração de ejeção do VD (Figura 12). Ainda, o uso do eco tridimensional ou de imagens tridimensionais obtidas

de imagem bidimensional (biplanar, Xplane etc.) pode ajudar a detectar pequenos aneurismas de VE que, de outra forma, poderiam não ser vistos pelo eco bidimensional, devido ao encurtamento.

A verificação da gravidade da insuficiência mitral na forma crônica da miocardiopatia chagásica deve incluir análise pelo eco tridimensional como parte da avaliação da valva mitral, para se estudarem a estrutura e a morfologia de suas cúspides e do aparato subvalvar. Apesar da dilatação do anel associada ao *tethering* (retração) das cúspides em VE dilatados (insuficiência mitral funcional ou secundária) ser o achado mais comum na CCh, o exame também deve contemplar a coexistência de outras anormalidades valvares.⁵²⁻⁵⁴ Assim, deve-se ter cuidado especial na avaliação da função e da estrutura do aparelho valvar e subvalvar, na busca da presença, da localização e da extensão de prolapsos, do tecido redundante, das fendas, das alterações reumáticas, da dimensão do anel, da separação das cúspides e de outras anormalidades que não sejam específicas da CCh. O eco tridimensional colorido pode ser utilizado para identificar jatos não circunferenciais ou múltiplos, medir a área da vena contracta ou, em associação com o Doppler contínuo, calcular o orifício da área regurgitante ou o volume regurgitante e sua fração, utilizando o método de PISA. Uma análise detalhada da informação obtida através do eco bidimensional, do tridimensional e do Doppler pode ser útil para a predição de sucesso em futuras tentativa de tratamento da valva mitral (cirúrgico ou percutâneo), de maneira análoga a outras etiologias de insuficiência mitral funcional.

IV.b.iii. Ecocardiografia com *strain* e *speckle tracking*

A imagem da deformação miocárdica é uma técnica relativamente nova para a avaliação quantitativa de contratilidade miocárdica.⁵⁹ O *strain* é uma medida da

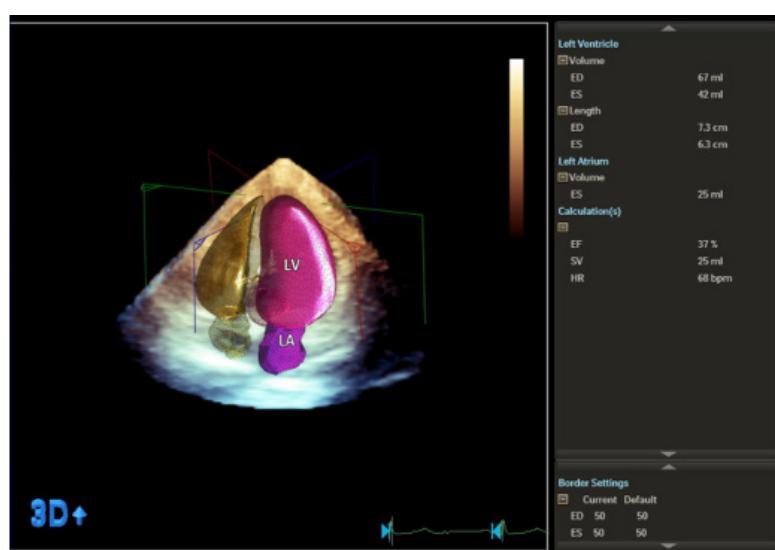


Figura 11 – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo eco tridimensional. Janela apical de quatro câmaras pelo tridimensional de paciente do sexo masculino, de 56 anos, com insuficiência cardíaca classe funcional III (New York Heart Association) e função sistólica reduzida do ventrículo esquerdo. Avaliação de volumes e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi realizada pelo eco tridimensional usando um algoritmo automatizado de análise adaptativa para quantificação. Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ED): 67 mL; volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ES): 42 mL; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF): 37%; volume sistólico final do átrio esquerdo: 25 mL. HR: frequência cardíaca; LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo; SV: volume sistólico.

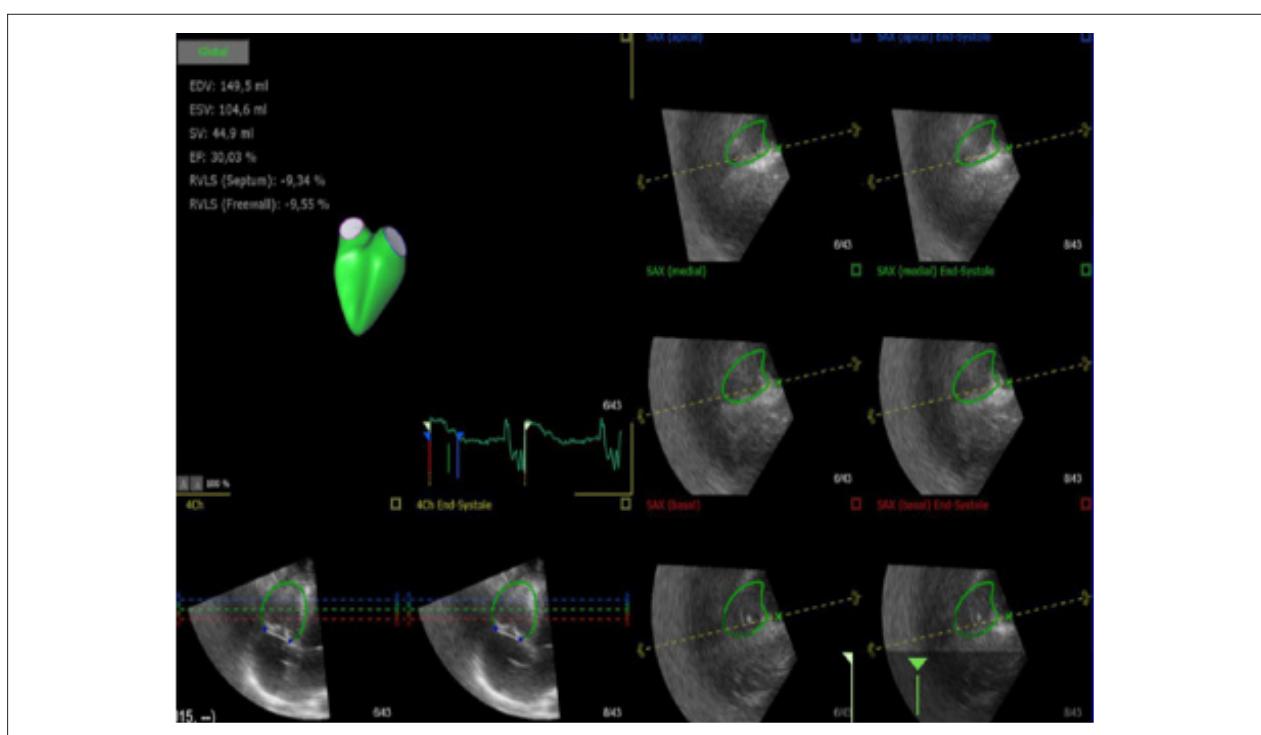


Figura 12 – Função do ventrículo direito (RV) avaliada pelo eco tridimensional. Ecocardiograma tridimensional do ventrículo direito em paciente de 49 anos com doença de Chagas crônica e insuficiência cardíaca classe funcional III (New York Heart Association). Os resultados do strain longitudinal avaliado pela técnica de speckle tracking são mostrados no painel superior esquerdo. Volume diastólico final do ventrículo direito (EDV): 149,5 mL; volume sistólico final do ventrículo direito (ESV): 104,6 mL; fração de ejeção do ventrículo direito (RVEF): 30%; volume sistólico do ventrículo direito (SV): 44,9 mL; strain longitudinal do septo do ventrículo direito (RVLS): -9,34%; strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito (RVLS): -9,55%.

deformação miocárdica definida como a mudança no comprimento miocárdico relativo ao seu tamanho original. O Strain Rate (SR) é a taxa de mudança do strain.⁶⁰ A imagem da deformação miocárdica com a ecocardiografia pode ser realizada utilizando o Doppler tecidual e o speckle tracking ecocardiográfico, nas técnicas bi e tridimensionais (Figuras 13 e 14). O strain obtido do Doppler tecidual tem algumas limitações, particularmente em relação à dependência do ângulo de aquisição e à interferência sonora. Assim, medidas do strain baseadas no speckle tracking, em razão de sua independência em relação à angulação, têm se tornado o método de escolha para avaliar a deformação miocárdica.

O speckle tracking ecocardiográfico tem permitido o aumento do reconhecimento da disfunção miocárdica subclínica, especialmente em pacientes com a forma indeterminada da DCh.⁶¹⁻⁶³ O Strain Global Longitudinal (SGL) é o método mais validado para detecção da disfunção subclínica do VE em pacientes com cardiopatia chagásica, assim como para outras miocardiopatias, estando altamente relacionado com a quantidade de fibrose miocárdica detectada pela RMC.⁶⁴ O strain regional é de particular interesse na CCh, uma vez que é comum o comprometimento segmentar do miocárdico (sobretudo apical e inferior/inferolateral).

Além de auxiliar na detecção precoce da agressão miocárdica na DCh, o strain tem sido estudado como potencial preditor de progressão de doença sinalizado, por um aumento do Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) e pela piora da disfunção diastólica.^{62,63,65} Outros usos do strain miocárdico

atualmente estão sendo explorados, como na avaliação da dispersão mecânica (Figura 14),⁶⁶ bem como o strain do AE e do VD. No entanto, seu uso é atualmente experimental.

Por fim, um corpo crescente de evidências sugere que a avaliação da função cardíaca por meio de parâmetros ecocardiográficos de deformação miocárdica fornece informações adicionais em determinados cenários clínicos. No contexto da DCh, o impacto clínico da detecção precoce das alterações miocárdicas, por meio destas técnicas ecocardiográficas avançadas em predizer progressão de doença, ainda necessita ser melhor definido.

IV.c. Ressonância magnética cardíaca e tomografia computadorizada

RMC: os três principais aspectos envolvidos no diagnóstico, na estratificação de risco e no manejo de pacientes com DCh são relacionados à miocardiopatia de base e ao substrato arritmogênico, incluindo o risco tromboembólico e de morte súbita cardíaca. A RMC, apesar de não estar amplamente disponível, tem se mostrado um método de imagem não invasivo extremamente versátil para este grupo de pacientes. Por conta de sua excelente resolução espacial e capacidade única da detecção de edema e fibrose miocárdica, ela pode prover bom entendimento sobre a fisiopatologia das doenças.⁶⁷

Os protocolos da RMC iniciam-se utilizando sequências cine de estado de equilíbrio-estável, as quais permitem a avaliação acurada da gravidade e da extensão do

Artigo Especial

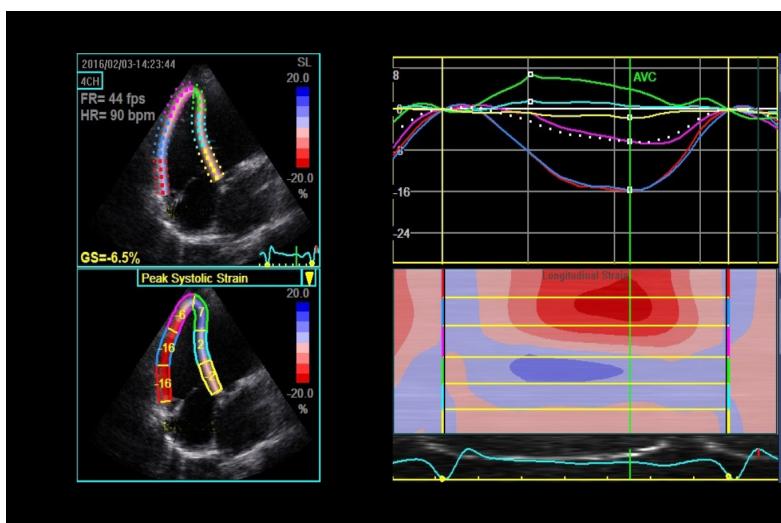
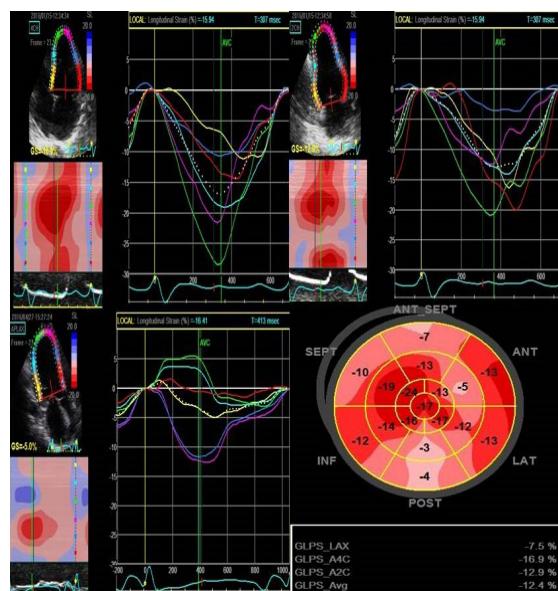


Figura 13 – Strain global longitudinal (SGL) dos ventrículos esquerdo e direito. (A) Achados anormais do strain longitudinal do ventrículo esquerdo em paciente com doença de Chagas crônica, bloqueio do ramo direito, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e sintomas prévios de insuficiência cardíaca (estágio C). (Painel superior esquerdo) Strain longitudinal do ventrículo esquerdo na janela apical de quatro câmaras com atraso no pico do strain dos segmentos septais (linhas amarela e azul), típico do bloqueio do ramo direito (Painel superior direito) Janela apical de duas câmaras. (Painel inferior esquerdo) Janela apical de três câmaras. (Painel inferior direito) Imagem paramétrica (Bull's-eye) com os valores do strain de cada segmento miocárdico. (B) Achados anormais do strain longitudinal do ventrículo direito (strain global - GS - de -6,5%; parede livre de -12,6%) em paciente com doença de Chagas crônica (assintomática com eletrocardiograma anormal e fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo, estágio B2). (Painel superior esquerdo) Janela apical de quatro câmaras. (Painel inferior esquerdo) Valores do strain regional. (Painel superior direito) Curvas de tempo do strain. (Painel inferior direito) Representação paramétrica colorida pelo modo M. 4CH: apical quatro câmaras; A2C: corte apical duas câmaras; A4C: apical quatro câmaras; ANT: anterior; ANT_SEPT: anteroseptal; AVC: fechamento da valva aórtica; Avg: média; FR: taxa de repetição de quadros; GLPS: strain longitudinal global de pico; HR: frequência cardíaca; INF: inferior; LAT: lateral; LAX: eixo longo; POST: posterior; SEPT: septal.

envolvimento biventricular por meio do cálculo preciso da fração de ejeção e da pesquisa por anormalidades da contração segmentar miocárdica. A função diastólica do VE é um forte preditor de morbimortalidade na DCh. A disfunção diastólica assintomática do VE é até mais prevalente do que a IC sintomática. Dessa forma, o diagnóstico em uma fase

pré-clínica pode ajudar a prevenir ou a retardar a progressão da doença com as intervenções terapêuticas adequadas. Alterações na contratilidade regional, incluindo a presença de aneurisma apical, podem ser rapidamente reconhecidas com esta técnica sem as potenciais limitações de janela acústica inadequada, observadas na ecocardiografia.

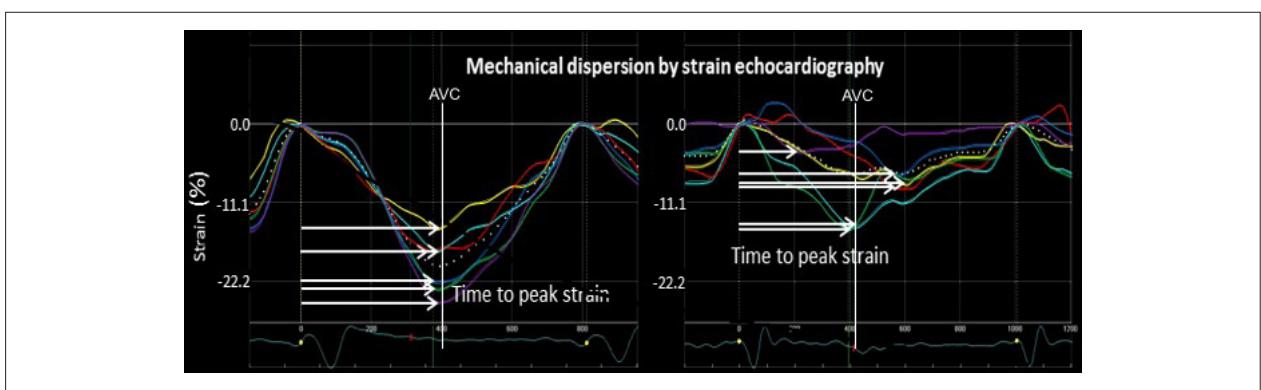


Figura 14 – Avaliação da dispersão mecânica pela imagem derivada do strain. Curvas do strain longitudinal a partir da janela apical de quatro câmaras mostrando seis dos 18 segmentos do ventrículo esquerdo analisados para o cálculo da dispersão mecânica. (Painel à esquerda) Dispersão mecânica em paciente com doença de Chagas crônica sem arritmias ventriculares. (Painel à direita) Paciente com doença de Chagas crônica que apresenta disfunção do ventrículo esquerdo e episódio prévio de taquicardia ventricular sustentada. O tempo para o encurtamento miocárdio máximo avaliado pelo strain longitudinal apresenta dispersão significativa em comparação com paciente sem arritmias. AVC: fechamento da valva aórtica.

A utilização de sequências ponderadas em T2 sem o uso de contraste permite a avaliação de edema miocárdico, que pode ocorrer em todas as fases da doença e apresenta boa correlação com o tradicional Realce Tardio do Gadolíneo (RTG).⁶⁸ Este é avaliado por meio de sequência ponderada em T1 aproximadamente 10 a 15 minutos após a administração do gadolíneo, que atua como agente de contraste paramagnético extracelular e distribui-se em área onde há expansão do interstício, relacionada à fibrose ou à necrose miocárdica. Para uma adequada obtenção do RTG, o miocárdio normal apresenta sinal nulo (preto), ao passo que os segmentos miocárdicos doentes têm o tempo de depuração do contraste diminuído, devido a sua menor densidade de capilares, causando a diminuição do T1 e, assim, um sinal maior/mais brilhante.⁶⁹

Uma série de padrões do RTG já foi descrita nos pacientes com DCh, incluindo subendocárdios e transmurais (ambos são de difícil distinção em relação ao infarto prévio), médio-ventricular ou subepicárdico. O RTG envolve mais comumente o segmento basal da parede inferolateral e o ápice do VE (Figura 15 e o vídeo correspondente). A fibrose miocárdica pode ser achada em até 8% dos pacientes com sorologia positiva para DCh, apesar de terem ECG e ecocardiograma normais.⁷⁰ É importante frisar que a presença e a extensão da fibrose miocárdica se correlacionam bem com a classe funcional, de acordo com a New York Heart Association (NYHA), e com a probabilidade de desenvolvimento de arritmias ventriculares, particularmente quando um padrão de realce transmural está presente em dois ou mais segmentos adjacentes.^{71,72} Além disso, a fibrose miocárdica está inversamente relacionada com a função sistólica do VE. Assim, a avaliação da fibrose pela imagem do RTG tem se mostrado um excelente marcador de gravidade da doença.

A RCM com imagem do RTG também pode avaliar o risco tromboembólico. A alta resolução espacial deste exame o torna a melhor modalidade para detecção de trombo intracardíaco relacionado aos aneurismas de VE. O trombo do VE, que carrega um elevado risco de acidente vascular cerebral e embolia periférica, pode não ser visualizado pelo ecocardiograma em pacientes com janela acústica limitada, mesmo se for utilizado contraste ultrassonográfico.^{73,74}

Apesar de a RMC ser uma excelente ferramenta para estratificação de risco e prognóstico na DCh, ela não está amplamente disponível, sobretudo para pacientes que moram em áreas endêmicas rurais. Ainda, sua realização em indivíduos com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, como cardiodesfibriladores implantáveis, marca-passos convencionais e ressincronizadores cardíacos, é relativamente contraindicada.

TCC: a literatura sobre o uso da TCC na DCh é limitada a alguns relatos de caso isolados. A aquisição dos dados é feita após a infusão de contraste iodado, sincronizada ao ECG. Diferentes protocolos estão disponíveis e podem ser desde a aquisição da imagem durante a diástole (aquisição prospectiva, menos radiação e, geralmente, utilizada na angiotomografia coronária) ou obtendo imagens ao longo de todo ciclo cardíaco (aquisição retrospectiva, mais radiação), a qual permite a quantificação da função cardíaca. Os dados tridimensionais são pós-processados em uma estação off-line utilizando reconstrução multiplana para visualização de toda anatomia cardiovascular em qualquer que seja o plano desejado, uma vez que se dispõe de excelente resolução espacial.

De maneira análoga à aquisição das imagens na RMC, arritmias cardíacas, por exemplo, como fibrilação atrial, extrassístoles atriais ou ventriculares, podem produzir artefatos de imagem que dificultam a interpretação do estudo. Avanços tecnológicos, juntamente do aumento do número de multidetectores na TC (por exemplo: ≥ 256), permitem a análise volumétrica de todo o coração com apenas um batimento, minimizando, desta forma, estes problemas.

A TCC pode ser considerada particularmente em três cenários para pacientes com DCh:

Na exclusão de doença coronária aterosclerótica significativa em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a intermediária. Estes diagnósticos podem ser desafiadores em pacientes com DCh que tenham miocardiopatia e/ou alterações da contratilidade segmentar. Neste contexto, a angiotomografia coronária tem excelente valor preditivo negativo para excluir doença arterial coronária em pacientes com probabilidade pré-teste baixa à intermediária.⁷⁵

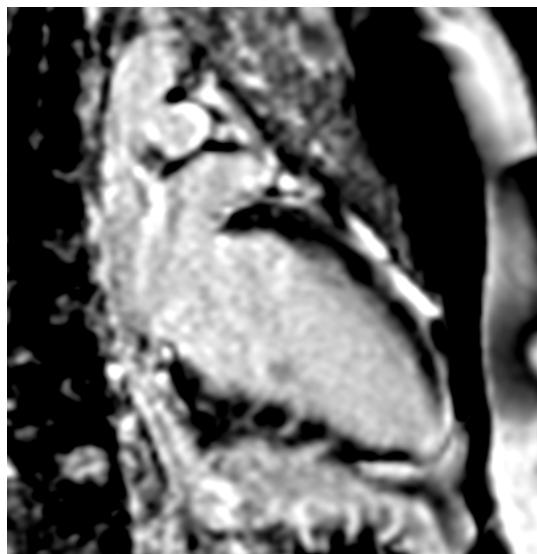


Figura 15 – Ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolíneo. Aneurisma apical pequeno e focal do ventrículo esquerdo em paciente com doença de Chagas crônica de 25 anos, que apresentou acidente vascular cerebral. O realce tardio pelo gadolíneo evidencia aneurisma de ventrículo esquerdo com fibrose miocárdica (região na cor branca no miocárdio apical). O vídeo 3 com ressonância magnética cardíaca sem contraste mostra a discinesia apical e o pequeno aneurisma.

No planejamento de procedimentos complexos de eletrofisiologia. Pacientes com CCh têm substratos epicárdicos mais extensos, quando comparados a áreas de substratos endocárdicos para arritmias ventriculares.⁷ Isso coloca os pacientes em risco de dano às artérias coronárias durante a ablação, uma complicação que pode ser evitada por meio do planejamento apropriado para o procedimento, com uso de técnicas de imagem avançadas. O corregistro de datasets de TC tridimensional cardíaca com mapeamento eletroanatômico permite um melhor entendimento da relação entre as áreas que são substrato para arritmias e as coronárias, aumentando a segurança da ablação.

Para avaliar a função e a morfologia do VE em pacientes com janela ecocardiográfica limitada e que não podem ser submetidos a RMC, devido à presença de dispositivos incompatíveis. A aquisição retrospectiva após injeção de contraste intravenoso pode quantificar a função cardíaca, assim como detectar anormalidades na motilidade segmentar, aneurismas apicais e trombo intracardíaco.

Pontos-chave

RMC é uma modalidade de imagem versátil para CCh, permitindo excelente visualização da função cardíaca, anatomia e caracterização dos tecidos.

Presença de fibrose miocárdica na RMC com RTG está associada ao aumento de arritmias cardíacas e do risco de morte súbita cardíaca.

TCC pode fornecer avaliação auxiliar não invasiva da anatomia coronariana e aterosclerose. O registro simultâneo de imagens tridimensionais associado ao mapeamento elétrico por eletrofisiologia durante ablações pode aumentar a segurança e a eficácia do procedimento.

IV.d. Medicina nuclear

Várias modalidades de imagem em medicina nuclear podem ser utilizadas para avaliar a função biventricular, a perfusão miocárdica, a inervação e a inflamação em pacientes com DCh. Aquelas com comprovado valor clínico são descritas a seguir.

Angiografia radioisotópica: este método pode ser útil para avaliar a função global biventricular naqueles pacientes com dificuldades ecocardiográficas por problemas técnicos, prejudicando a aquisição de imagens ótimas ou a avaliação quantitativa adequada.⁷⁶⁻⁷⁸ Este método já foi considerado o padrão-ouro para medida da FEVE, pois permite considerar a média de centenas de ciclos cardíacos sem recorrer a nenhum ajuste geométrico em pacientes que geralmente apresentam VE com formato distorcido por aneurismas ou alterações da motilidade segmentar.

Cintilografia de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT): em pacientes com CCh, defeitos de perfusão podem estar relacionados à coronariopatia epicárdica concomitante ou, frequentemente, no contexto de doença microvascular com coronárias normais. Mais especificamente relacionados a CCh, defeitos de perfusão fixos podem ser vistos tanto em condições de estresse como repouso, predominantemente em regiões do VE, demonstrando prejuízo importante da contratilidade (como acinesia ou discinesia), e são interpretados como áreas de fibrose. Defeitos reversíveis de perfusão, por outro lado, denotam a ocorrência de isquemia miocárdica devido a distúrbios do fluxo microvascular. Estes defeitos isquêmicos já foram descritos mesmo em chagásicos na forma indeterminada da doença e são topograficamente relacionados a áreas do miocárdio, exibindo alterações de contratilidade

segmentar mais importantes em estágios mais avançados da miocardiopatia.^{79,80} Além disso, o aumento ao longo do tempo da extensão da fibrose miocárdica, demonstrado pela transformação de defeitos de perfusão inicialmente reversíveis em fixos, correlaciona-se à diminuição da FEVE.⁸¹

Imagem da inervação simpática miocárdica: cintilografia com Iodo-123-Metaiodobenzilguanidina (123 I-MIBG) pode ser utilizada para abordagem *in vivo* da integridade da inervação simpática cardíaca em pacientes com CCh. Denervação simpática regional é uma alteração precoce na fisiopatologia da CCh, precedendo o surgimento de alterações da motilidade segmentar do VE. De fato, a absorção anormal de MIBG foi demonstrada na maioria dos chagásicos sem acometimento cardíaco aparente.^{31,82} A alteração da inervação simpática miocárdica regional também foi associada à ocorrência de taquicardia ventricular sustentada em pacientes com CCh.^{83,84}

V. Função ventricular

V.a. Função sistólica ventricular esquerda

A ecocardiografia é a modalidade de imagem de escolha para determinar a estrutura e a função ventricular na DCh, complementando as informações fornecidas pela avaliação clínica e pelo ECG.^{4,47} Em pacientes selecionados assintomáticos, com achados normais ao ECG, a avaliação adicional com a ecocardiografia deve ser recomendada, para classificar a presença e a gravidade do dano miocárdico, baseando-se principalmente na detecção de alterações sutis da motilidade segmentar.⁴

Pacientes infectados por *T. cruzi* apresentando a forma indeterminada doença podem apresentar alterações sutis da contratilidade segmentar, detectadas tanto pela ecocardiografia convencional como pelo speckle tracking.^{61,85} Uma vez que a doença progride para o dano miocárdico, com desenvolvimento de alterações ao ECG consistentes com CCh, é usualmente visto o aumento dos diâmetros do VE associado às alterações da motilidade segmentar. Na doença avançada com IC, a característica predominante é a hipocinesia difusa, com aumento de todas as câmaras cardíacas (Figuras 4 e 5).^{47,86}

Anormalidades da contratilidade regional do VE representam aspecto característico da DCh, podendo ocorrer em qualquer estágio da doença. A frequência dessas anormalidades varia de acordo com o estágio da doença. Em pacientes assintomáticos com fração de ejeção preservada, alterações segmentares podem ser encontradas em mais de 10% deles, particularmente no segmento basal íferolateral (Figuras 6 a 9).⁴⁸ Com a progressão da doença para miocardiopatia dilatada, a prevalência das alterações segmentares aumenta para aproximadamente 50% dos pacientes.^{47,87} Embora as alterações da motilidade segmentar sejam um dos achados mais comuns do acometimento cardíaco pelo Chagas, seu mecanismo ainda não está bem definido. Uma das hipóteses é que o envolvimento microvascular leva à isquemia em áreas distais do território coronário.⁸⁸ O diagnóstico de alterações segmentares do VE é essencial, pois permite a identificação de indivíduos sob risco de piora da função do VE e de arritmias ventriculares.^{66,89,90}

O aneurisma apical é uma “marca registrada” da CCh, inclusive ajudando na diferenciação desta doença em

relação à miocardiopatia idiopática.^{37,48} A prevalência do aneurisma varia amplamente, por conta da heterogeneidade da população avaliada e da acurácia dos métodos de imagem utilizados para tal diagnóstico. É importante salientar que o aneurisma apical pode ser não detectado se um exame ecocardiográfico detalhado não for realizado. Para melhor identificar aneurismas apicais, podem ser necessária a aquisição de múltiplas imagens – às vezes não convencionais, ou mesmo encurtadas, com o transdutor levemente angulado para visualizar o ápex. O aneurisma apical é geralmente definido como uma área discinética bem delineada no ápex, com paredes de espessura fina, acometendo paredes opostas e limitada por área de contração normal. O tamanho do aneurisma é variável (Figuras 6, 8 e 9),⁴⁸ sendo frequentemente difícil de diferenciar de uma cicatriz transmural de infarto miocárdico. Aneurismas apicais são encontrados em 8,5% dos pacientes assintomáticos, mas há aumento para 55% (variando entre 47% e 64%) em pacientes com disfunção sistólica moderada a importante do VE. Aneurismas do VD não são comuns, embora alguns pacientes possam apresentar aneurismas apicais acometendo ambos os ventrículos. Um estudo de autópsia mostrou que 82% dos aneurismas são encontrados no ápex do VE, 9% no VD e 9% em ambos os ventrículos.⁹¹

Trombo mural pode estar associado com os aneurismas (Figura 6) e são importantes fatores de risco para embolia sistêmica em pacientes com CCh.⁹¹⁻⁹⁴ A prevalência de trombo do VE, em estudos clínicos, é de, aproximadamente, 20%, mas pode ser ainda maior em estágios avançados da doença, como sugerem estudos de autópsia que demonstraram trombos em VE entre 35 a 44% dos pacientes com CCh, que morreram por IC congestiva ou morte súbita cardíaca.⁹⁵⁻⁹⁶

Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma

A quantificação do tamanho e da função do VE constitui uma das primeiras indicações da ecocardiografia. A acurácia na determinação da função global e regional do VE pela ecocardiografia melhorou muito na última década, com o importante desenvolvimento tecnológico.⁹⁷

Estudo pioneiro usando ecocardiografia com modo M demonstrou hipocinesia da parede posterior, com relativa preservação da motilidade septal em pacientes com CCh (Figura 7).⁴⁶ Em pacientes com doença avançada, a hipocinesia difusa foi detectada com padrão inespecífico, indistinguível da miocardiopatia idiopática.⁹⁸

Estudos prévios utilizaram a mudança na dimensão do VE pelo modo M da diástole para sístole, para calcular o porcentual de encurtamento fracional e a FEVE. Este método não é mais recomendado pelas diretrizes da ASE⁴⁵ e, principalmente, não é confiável na miocardiopatia chagásica com dilatação importante do VE e nem naqueles com alteração na motilidade segmentar ou com aneurismas. Estudos recentes têm utilizado a ecocardiografia bidimensional para avaliar a função do VE e quantificar a FEVE.

A ecocardiografia tridimensional tem possibilitado a quantificação dos volumes e da função sistólica do VE com maior acurácia, sem necessitar de ajustes geométricos (Figura 11).

Dada a frequência das alterações segmentares e dos aneurismas, tem sido necessário incluir a avaliação do *full volume* do VE e do VD sempre que houver suspeita de CCh. Porém, os dados são limitados quanto ao valor adicional da ecocardiografia tridimensional para avaliação do VE e do AE na DCh.^{65,99}

Independente do parâmetro utilizado para estimar a disfunção sistólica ventricular, o mais consistente preditor de risco de mortalidade na DCh é a redução de função sistólica do VE.³⁹ Em revisão sistemática, a evidência da diminuição da contratilidade pela ecocardiografia ou cineventriculografia, tanto quantitativa como qualitativa, foi fortemente associada com aumento da mortalidade na maioria dos estudos revisados.¹⁰⁰ Enquanto a FEVE tornou-se a variável prognóstica mais utilizada, outros parâmetros ecocardiográficos têm sido descritos como úteis na estratificação de risco de pacientes com diminuição da função sistólica do VE. Informações adicionais sobre perfusão miocárdica e fibrose a partir da RMC ou da SPECT podem ajudar na avaliação de prognóstico¹⁰¹ (veja seções específicas neste documento para mais detalhes).¹⁰²

Pontos-chave

Ecocardiografia é a modalidade de imagem mais utilizada para detectar o acometimento cardíaco na DCh, mesmo em pacientes sem alterações no ECG.

As alterações na motilidade segmentar do VE podem ser encontradas em estágios iniciais da doença, especialmente no ápex e nas paredes inferior e inferolateral.

Aneurismas apicais são as lesões típicas da DCh, sendo úteis para o diagnóstico diferencial com outras miocardiopatias.

A manifestação tardia da DCh é caracterizada pela hipocinesia difusa do VE, com aumento de todas as câmaras cardíacas.

Disfunção sistólica do VE é um importante preditor de mortalidade na DCh.

V.b. Função diastólica do ventrículo esquerdo

A avaliação da função diastólica inclui a avaliação do relaxamento miocárdico, da rigidez ventricular e da estimativa das pressões de enchimento do VE. Como em outras miocardiopatias, a disfunção diastólica geralmente precede a disfunção sistólica.^{103,104} É razoável, assim, supor que a maioria dos pacientes com doença do miocárdio também possui disfunção diastólica. Conforme recomendado pelas diretrizes atualizadas da ASE e da European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), a avaliação da função diastólica e das pressões de enchimento do VE baseia-se principalmente em quatro parâmetros: volume do AE indexado, pico da velocidade da insuficiência tricúspide, velocidades do Doppler tecidual da porção anular mitral (e') e relação E/e'.¹⁰⁵ A disfunção diastólica é inicialmente manifestada por alteração do relaxamento, um processo dependente de energia, que leva à redução no enchimento passivo precoce do VE e ao aumento do enchimento ativo tardio (ondas E reduzidas e A elevadas no influxo mitral, disfunção diastólica grau I).¹⁰⁶ Com a progressão da disfunção sistólica, o aumento do volume diastólico produz a elevação nas pressões diastólicas, que resulta em diminuição da contribuição atrial para o enchimento ventricular, aumento da pressão AE e dilatação

do AE (grau II). Pacientes com IC geralmente apresentam disfunção diastólica de grau II ou III, com diminuição da função atrial (ondas E elevadas e A reduzidas).

Velocidade do Doppler tecidual: o valor do pico da velocidade da onda e' obtido pelo Doppler tecidual é diminuído em pacientes com DCh com anormalidades de ECG, disfunção sistólica e IC, mas é frequentemente normal na forma indeterminada. O uso combinado da velocidade do pico da onda E do influxo mitral e do e' (relação E/e') é uma estimativa das pressões de enchimento diastólico final do VE (relação E/e' < 8 reflete as pressões normais; E/e' ≥ 15 reflete elevadas pressões).¹⁰⁵ A relação E/e' eleva-se gradualmente das formas indeterminadas às mais graves da CCh.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Relação E/e' elevada > 15 é forte preditor de mau prognóstico em pacientes com CCh com disfunção discreta a moderada de VE¹⁰² e correlaciona-se com classe funcional, nível de BNP e detecção de fibrose pelo RTG na RNM.¹¹⁰ Entretanto, pacientes com CCh podem apresentar alguns fatores confundidores, incluindo a fibrilação atrial, ou a estimulação de marca-passo em VD, que limitam a acurácia das velocidades anulares mitrais e a E/e' na avaliação da função diastólica.

Velocidade de propagação do fluxo no modo M colorido: a Velocidade de Propagação (Vp) diminui nos pacientes com DCh com disfunção sistólica e IC, mas pode ser normal em pacientes sem anormalidades ao ECG e na contração segmentar.⁴⁷ A alteração da contratilidade apical pode contribuir para sucção diastólica diminuída em pacientes com CCh, apresentando diminuição da inclinação da Vp.

Pontos-chave

- A disfunção diastólica do VE é achado comum em estágios iniciais da miocardiopatia chagásica, devido a extensas alterações fibróticas no miocárdio.
- A avaliação da função diastólica, por meio da relação E/e' e do volume do AE indexado, tem valor prognóstico adicional e independente em pacientes com disfunção sistólica e IC.
- A acurácia de algumas variáveis usadas para avaliar a função diastólica (como E e e') é reduzida na presença de arritmias e de estimulação por marca-passo em VD, o que é comum em pacientes com CCh.

V.c. Função ventricular direita

O VD é composto por três partes: via de entrada, cavidade principal e via de saída (infundíbulo). Isto lhe confere uma geometria complexa, que é difícil de analisar em uma única imagem biplanar e torna impossível o cálculo de seu volume mediante o uso de ferramentas bidimensionais. Além disso, as paredes finas, as trabeculações proeminentes e a presença da banda moderadora contribuem ainda para a difícil tarefa de definir as bordas endocárdicas do VD. Assim, ao contrário do VE, a fração de ejeção do VD pela ecocardiografia bidimensional não é recomendada. Embora a ecocardiografia tridimensional pareça ser uma técnica promissora, ainda é difícil obter imagens do VD adequadas, para permitir o cálculo de fração de ejeção do VD de maneira rotineira na prática clínica. Em vez disso, outros parâmetros mais fáceis de obter demonstraram-se clinicamente úteis e são recomendados

pelas recentes diretrizes da ASE.^{45,111,112} Estes parâmetros são: a Excursão Sistólica do Anel Tricúspide (TAPSE, sigla do inglês *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), obtida pelo modo M do anel da valva tricúspide; a Variação da Área Fracionada (FAC) obtida pela diferença entre as áreas diastólicas e sistólicas final do VD, dividida pela área diastólica x 100; a velocidade sistólica do Doppler tecidual do anel tricúspide (s' do VD); e o índice de desempenho miocárdico do VD (índice de Tei), que expressa função sistólica e diastólica do VD. Embora índices como TAPSE e s' do VD expressem a contratilidade longitudinal basal, eles têm boa correlação com a função sistólica global do VD e podem ser úteis para avaliar a função sistólica do VD em vários cenários clínicos. Recentemente, o *strain* emergiu como ferramenta ecocardiográfica para avaliação mecânica dos ventrículos, permitindo a detecção de disfunção subclínica, enquanto os índices tradicionais da função sistólica, como a fração de ejeção, ainda são preservados. O *strain* de parede livre do VD (Figura 13B) é uma nova técnica para avaliar a função sistólica do VD em DCh.¹¹³

Ventrículo direito na doença de Chagas

O envolvimento do VD é comum na CCh e foi descrito mesmo em forma indeterminada por estudos de biópsia e Medicina Nuclear.^{98,114,115} No entanto, na prática clínica, a disfunção do VD, avaliada por métodos tradicionais de ecocardiografia, geralmente não é observada na ausência de disfunção do VE.

A disfunção do VD na CCh parece ser multifatorial e pode ser gerada pela sobrecarga da hipertensão pulmonar crônica secundária à disfunção sistólica do VE ou, principalmente, pelo dano direto ao miocárdio do VD, com miocardite crônica e fibrose progressiva, a qual afeta o miocárdio de ambos os ventrículos. Os pacientes com Chagas e disfunção do VD podem ter baixo débito cardíaco, sem evidência clínica de elevação da pressão de enchimento do VE ou congestão pulmonar, e podem ser surpreendentemente estáveis clinicamente, sem sintomas agudos de dispneia. No entanto, a disfunção do VD ainda está relacionada a um prognóstico reservado.¹¹⁶

Avaliação do VD pela ecocardiografia na DCh: poucos estudos analisaram sistematicamente o VD no contexto da DCh. No entanto, anormalidades precoces foram descritas, mesmo na forma indeterminada, como a redução do tempo de contração isovolumétrica do VD ou a redução da s' do VD no Doppler tecidual.^{117,118} Além disso, o índice de Tei do VD fornece informações prognósticas adicionais para os fatores de risco mais tradicionais, como a classe funcional NYHA e a função de VE.¹¹⁶ O valor do *strain* de VD ainda não está claro na DCh.^{61,113} Ocasionalmente, o aneurisma apical do VD pode ser a única anormalidade detectável.

A avaliação do VD pela RNM: a RNM na DCh tem sido utilizada quase que exclusivamente para avaliação do VE. No entanto, o valor adicional da RNM para outras modalidades tradicionais de imagem na avaliação estrutural e funcional do VD foi recentemente destacado.¹¹⁹ Embora menos comumente presente, características semelhantes às descritas para o VE podem ser exploradas e descritas nos padrões do VD (fração de ejeção, aneurismas, trombo, fibrose e padrões

de inflamação).^{113,119} A disfunção avançada do VD está frequentemente presente na CCh, uma vez que a disfunção grave do VE tenha se desenvolvido.

Pontos-chave

- A disfunção do VD é uma característica típica da miocardiopatia crônica de Chagas.
- Embora mais frequentemente encontrada na presença de disfunção do VE, a disfunção do VD foi descrita em pacientes com a forma indeterminada de CCh.
- Devido às peculiaridades anatômicas e funcionais inerentes à morfologia do VD, o diagnóstico de disfunção precoce do VD em CCh às vezes é desafiador com a utilização da maioria das abordagens ecocardiográficas, sendo mais passível com métodos como RNM ou cintilografia.

VI. Recomendações para o uso das modalidades de imagem, de acordo com o estágio da doença: diagnóstico, monitoramento e implicações prognósticas

VI.a. Doença de Chagas aguda

A DCh aguda é frequentemente não reconhecida, e a maioria dos pacientes com CCh crônica não se lembra de ter estado agudamente doente. Assim, relatos de doenças agudas são muito limitados e refletem os achados de pacientes particularmente sintomáticos e mais propensos a procurar atendimento médico. O ECG tem sido amplamente utilizado para a detecção de anormalidades cardíacas em DCh aguda, em parte por seu baixo custo e sua portabilidade. Por outro lado, a ecocardiografia foi incorporada apenas mais recentemente. A maior série publicada sobre DCh aguda incluiu 58 indivíduos, com prevalência de ecocardiograma anormal ligeiramente superior a 50%.¹²⁰ O derrame pericárdico foi o achado anormal mais comum nos ecocardiogramas (42% dos casos), enquanto a FEVE diminuída esteve presente em 37%. A discinesia apical ou anterior foi encontrada em 21%, e apenas 6% apresentaram dilatação do VE. Alterações em ECG estavam presentes em 41%. A miocardite aguda foi documentada por biópsia miocárdica ou necrópsia na metade dos pacientes.

Houve alguns relatos de grupos com infecção de DCh transmitida oralmente.^{121,122} Nestes pacientes, bebidas ou alimentos foram contaminados por triatomíneos infectados ou suas fezes. A ausência de contato com o vetor, dos sinais tradicionais cutâneos e do sinal de Romaña (edema dos olhos) pode confundir o diagnóstico de DCh transmitida oralmente com outras infecções mais comuns. A apresentação clínica pode ser grave, devido à carga maciça de parasitas. A maioria dos pacientes foi sintomática, e 59% apresentaram anormalidades de ECG. Os achados do ecocardiograma foram semelhantes aos descritos no parágrafo anterior. É importante ressaltar que, como sua apresentação é frequentemente vaga nos sintomas e achados de ECG/ecocardiograma, a probabilidade de suspeitar de DCh aguda em áreas não endêmicas é realmente muito baixa. A reativação de DCh pode ocorrer no estabelecimento

de imunossupressão e apresentar-se de forma semelhante à DCh aguda. Existem relatos de casos esporádicos em pacientes com HIV ou com imunossupressão induzida por drogas, como o pós-transplante.¹²³

Dentre as poucas séries relatadas de DCh aguda com ecocardiograma, os sintomas estavam presentes em 98% dos pacientes.^{120,121,124-126} O achado de ecocardiograma mais comum foi o derrame pericárdico leve a moderado, com alguns casos de tamponamento que necessitaram de drenagem pericárdica. Os sinais de congestão por IC ou tamponamento cardíaco foram observados em 24%, fração de ejeção diminuída em 35% e anormalidades da contratilidade segmentar da parede em 28%, enquanto as anormalidades de ECG foram o achado mais frequente.

Recomendações

O ecocardiograma deve ser realizado sempre quando há suspeita de DCh.

Síndrome febril acompanhada de alterações miocárdicas observadas ao ecocardiograma e/ou derrame pericárdico deve levantar a suspeita de DCh nos países endêmicos, ou em imigrantes latino-americanos imunossuprimidos, residentes em países não endêmicos.

Pelo fato de a miocardite aguda ser uma forma de apresentação comum, a avaliação da fração de ejeção e da motilidade segmentar é de grande importância.

Hipotensão pode ser um sinal hemodinâmico de derrame pericárdico importante, ocasionando tamponamento cardíaco.

VI.b. Doença de Chagas crônica

O espectro da CCh varia desde a forma indeterminada à IC visível (Figura 1). Os estágios A e B são silenciosos ou assintomáticos e podem durar muitos anos ou décadas. De fato, na maioria dos pacientes, a doença nunca progride para os estágios mais avançados C e D. O papel dos métodos de imagem cardíaca e a frequência dos exames é diferente para cada um destes estágios.

VI.b.i. Doença de Chagas silenciosa ou assintomática (estágio A, B1 e B2): monitoramento da função do ventrículo esquerdo e dano miocárdico

Indivíduos infectados cronicamente desenvolvem uma fase intermediária de reservatório de *T. cruzi*, conhecida como fase indeterminada. Esta é definida pela presença de dois critérios: (1) pelo menos dois testes sorológicos positivos baseados na detecção de anticorpos específicos IgG ou demonstração direta do parasita no sangue ou tecido; e (2) ausência de sintomas ou sinais de DCh.^{127,128} Aproximadamente dois terços dos indivíduos infectados com *T. cruzi* permanecem clinicamente na fase indeterminada durante sua vida.¹²⁹ Entretanto, uma parcela destes pacientes desenvolve forma crônica com acometimento cardíaco clinicamente evidente. A conversão para CCh com novas alterações eletrocardiográficas ou evidência de cardiopatia definitiva foi reportada com taxas de 1,8% a 5% por ano.^{35,129} Esta taxa de conversão pode ser maior se o exame cardíaco for realizado com técnicas de imagem mais sensíveis para detecção de

alterações miocárdicas mais precoces, como ecocardiograma mais avançado (strain) ou RMC (pesquisa de fibrose e inflamação).^{4,61,70} De fato, estudos anatomo-patológicos com biópsia endomioçárdica têm demonstrado fibrose ou inflamação no miocárdio em pacientes com DCh, excluída outra miocardiopatia aparente.¹³⁰

O ECG tem sido a forma tradicional de escolha para avaliar a DCh, tanto devido à especificidade de seus achados em áreas endêmicas, quanto ao excelente prognóstico naqueles com ECG normal. O ecocardiograma, apesar de ser uma modalidade escassa em locais com poucos recursos, é o exame de imagem mais útil para avaliação, classificação e seguimento dos pacientes com CCh, incluindo aqueles com a forma indeterminada.⁴ Nos estágios mais precoces de acometimento cardíaco, o ecocardiograma pode demonstrar alteração da motilidade segmentar do VE (em qualquer uma das formas do espectro, desde hipocinesia à discinesia ou aneurismas) e função diastólica, mesmo quando os achados do ECG são normais.^{47,131,132} As áreas do VE mais acometidas são a inferior, a inferolateral e o ápex. Frequentemente o território de irrigação das artérias coronárias não é respeitado.⁸ Estas alterações segmentares poderiam identificar os indivíduos com risco de deteriorização da função ventricular ou de arritmias ventriculares pelo Holter^{89,90} e deveriam, de fato, reclassificar o paciente para estágio crônico da CCh (estágio B1).

A DCh também leva à disfunção diastólica, que pode ocorrer precocemente no processo, incluindo pacientes com função ventricular preservada. A prevalência e a gravidade da disfunção diastólica aumenta gradualmente, de acordo com a progressão, desde a forma indeterminada (presente em 10% dos casos) até os estágios mais avançados, sendo encontrada em quase todos os pacientes.^{65,108,110}

O uso de exames de imagem de modalidades mais avançadas, como a RMC, nos estágios mais precoces e subclínicos da cardiopatia chagásica, é limitado, devido aos custos e à disponibilidade. Apesar de acrescentar valor, quando comparado ao ECG e ao ecocardiograma, a significância clínica dos achados disponibilizados pela RMC durante estes estágios mais precoces ainda são pouco claros. Nos pacientes portadores da forma indeterminada, a presença de fibrose miocárdica (RTG), edema (hipersinal ponderado em T2) e hiperemia (sequência com realce precoce pelo gadolinio ponderado em T1) tem sido demonstrada em 12%, 31% e 25% dos casos, respectivamente.⁶⁸ É improvável que intervenções terapêuticas precoces devam ser realizadas baseadas nestes achados, uma vez que os pacientes com a forma indeterminada possuem excelente prognóstico, e sua expectativa de vida é similar à indivíduos sem DCh.¹²⁹

A avaliação da função do VE é de grande valor para a determinação do prognóstico da DCh, dado que a disfunção ventricular é um dos fatores preditores independentes de mortalidade identificados na maioria das séries de casos.³⁷ Devido à sua vasta disponibilidade, ao baixo custo e à alta acurácia na avaliação da função ventricular, é recomendado considerar a realização do ecocardiograma como parte inicial da avaliação dos pacientes com sorologia positiva e sempre que houver mudanças no status clínico ou eletrocardiográfico.

Recomendações

ECG e ecocardiograma devem ser realizados como parte da avaliação inicial de todos os pacientes com diagnóstico recente de DCh, para excluir disfunção ventricular e aneurismas, assim como anormalidades de condução ventricular (bloqueio de ramo direito, bloqueio fascicular anterior esquerdo e bloqueio atrioventricular) ou arritmias.

Seguimento eletrocardiográfico é razoável a cada 2 a 5 anos nos pacientes com DCh em sua forma indeterminada.

Ecocardiograma deve ser realizado se detectada qualquer alteração eletrocardiográfica ou condição clínica sugestiva de IC.

O uso de modalidades de imagem avançadas para detectar dano miocárdico silencioso (como *strain* ou RMC) no estágio indeterminado não é recomendado de forma rotineira, devido à sua relevância clínica limitada.

VI.b.ii. Cardiopatia chagásica crônica sintomática (estágios C e D)

A morbidade e o prognóstico de pacientes com CCh avançada é quase exclusivamente relacionado à três condições: IC, tromboembolismo e arritmias cardíacas. O objetivo do método de imagem é identificar o substrato para que uma dessas três condições ocorra, que seriam a disfunção ventricular, a regurgitação mitral, o aneurisma de VE ou o trombo mural e a fibrose miocárdica e/ou inflamação. Para atingir estes objetivos, um ecocardiograma detalhado deve ser realizado de acordo com as diretrizes da ASE para a quantificação de câmaras cardíacas e insuficiência valvar, contemplando o modo bidimensional, o Doppler e preferencialmente as novas técnicas avançadas, como ecocardiograma tridimensional e *strain*.^{45,53} A RMC também pode atingir estes objetivos e deve ser considerada alternativa ao ecocardiograma em alguns casos como técnica complementar.

VI.b.ii.1. Função ventricular do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca

Uma característica proeminente da IC secundária à CCh envolve inflamação com consequente necrose e fibrose reparadora do miocárdio, tanto do átrio quanto dos ventrículos, além do sistema de condução intracardíaca. Na miocardite chagásica crônica, a IC pode apresentar alterações da motilidade segmentar ou disfunção sistólica global (tipicamente presente em estágios mais avançados da doença).

Embora em essência, a apresentação clínica possua características similares às de outras cardiopatias dilatadas, um prognóstico pior nos pacientes portadores de IC secundária à etiologia chagásica já foi sugerido.¹³³

Objetivos básicos dos métodos de imagem nos pacientes sob risco ou que apresentam IC: apesar do ecocardiograma ser o método preferido, a RMC ou outras modalidades de imagem podem atingir a maioria ou alguns destes objetivos: determinar a FEVE por ecocardiograma tri ou bidimensional, e graduá-la em normal, disfunção discreta, moderada ou severa; avaliar a presença, localização e gravidade das anormalidades de motilidade segmentar, usando o modelo de 16 segmentos do VE, incluindo a descrição de aneurismas; estimar remodelamento de VE por

meio de medidas de dimensões e volumes; avaliar dimensões de VD, FAC, TAPSE e s' do VD; avaliar a presença e a gravidade da disfunção diastólica pela avaliação do influxo mitral E/A, da onda e', da velocidade do refluxo tricúspide e do volume indexado do AE, além de estimar as pressões do VE pela E/e';¹⁰⁵ estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar pela velocidade de pico do refluxo tricúspide (se refluxo tricúspide presente); estimar a pressão do átrio direito por meio da medida do diâmetro da veia cava inferior, durante expiração, e da porcentagem de redução, durante fase inspiratória; avaliar a presença, a gravidade, o mecanismo e a etiologia da regurgitação mitral e tricúspide; e avaliar a presença de trombo em átrios e ventrículos.

VI.b.ii.2. Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos são relativamente frequentes na DCh e representam a terceira causa mais frequente de mortalidade nesta enfermidade.^{92,134,135} Até mesmo nos estágios mais precoces da doença, pode haver discinesia segmentar ou aneurismas ventriculares, predispondo a tromboembolismo.⁹³ Enquanto aneurismas são as maiores fontes de trombos, a cardiopatia avançada, propriamente dita, também predispõe a outras fontes emboligênicas, como a fibrilação atrial ou a estase venosa. Assim, o exame minucioso do apêndice atrial (em pacientes com fibrilação atrial ou flutter), em portadores de marca-passo ou eletrodos de cardioversor desfibrilador implantável, por meio do ecocardiograma transesofágico, deve ser encorajado. Importante ressaltar que eventos embólicos podem ser tanto sistêmicos ou como embolia pulmonar. O acidente vascular encefálico é a forma de apresentação clínica da embolização mais comum, seguida da isquemia de membros e embolia pulmonar. Disfunção ventricular, aneurismas apicais (Figura 6), trombos murais e aumento do AE com estase sanguínea, assim como arritmias cardíacas, são importantes fatores de risco para trombose na DCh que devem ser avaliados nos pacientes com tromboembolismo.⁹³

Objetivos básicos dos métodos de imagem em pacientes sob risco ou que apresentem tromboembolismo

Determinar a presença, a localização e o tamanho de fontes potenciais de embolia (VE, VD, apêndice atrial esquerdo, dispositivo de assistência ventricular etc.) deve ser preconizado. Esta avaliação pode requerer modalidades de imagem avançada, como ecocardiograma com contraste, ecocardiograma transesofágico, RMC ou TCC.

VI.b.ii.2 Arritmias cardíacas

Arritmias cardíacas possuem um papel significativo na história natural e no prognóstico dos pacientes com miocardiopatia chagásica.¹³⁶ A morte súbita permanece uma das principais causas de óbito na cardiopatia chagásica, sendo desencadeada normalmente por arritmias ventriculares malignas que são, quase invariavelmente, relacionadas às cicatrizes regionais ou à fibrose, resultando em alterações de motilidade segmentar. Assim como em outras cardiopatias, o ecocardiograma bidimensional é um dos métodos mais disponíveis e de bom custo-benefício

para a avaliação das funções do VE e do VD, e a detecção de anormalidades segmentares, além de aneurismas do VE, variáveis importantes na determinação do prognóstico e da progressão de doença.^{4,89,133,137} Anormalidades da motilidade segmentar, da dispersão mecânica e da alteração do SGL (Figuras 13 e 14) têm sido associadas a maior frequência de arritmias ventriculares, mesmo na presença de função ventricular preservada.^{47,66,89}

A RMC promove informação adicional, que pode otimizar a identificação de fatores de risco para arritmias cardíacas ventriculares malignas e morte súbita. A CCh é caracterizada por fibrose miocárdica difusa, que pode ser detectada pela técnica de RTG, definindo substrato para taquicardia ventricular.⁷² Estes distúrbios de ritmo malignos também podem ser detectados em associação com defeitos de perfusão irreversíveis, por meio da cintilografia, ou em associação com áreas de denervação simpática ventricular, através da cintilografia com MIBG.

Objetivos básicos dos métodos de imagem em pacientes sob risco ou que apresentem arritmias malignas

O ecocardiograma bidimensional é recomendado como método de imagem preferencial nos pacientes portadores de miocardiopatia chagásica, fornecendo informações sobre variáveis prognósticas, como FEVE e alterações da motilidade segmentar.

A RMC pode promover informações detalhadas sobre substrato miocárdico no desenvolvimento de arritmias malignas, por meio de avaliação acurada da FEVE, alterações da motilidade segmentar, detecção de fibrose miocárdica e edema.

Métodos de imagem cardíaca nuclear constituem formas alternativas para a estratificação de risco de arritmias malignas em pacientes portadores de CCh, pela detecção de defeitos de perfusão, fibrose miocárdica e denervação simpática regional.

Recomendações para métodos de imagem em estágios sintomáticos da doença de Chagas crônica

O objetivo geral dos métodos de imagem é identificar substrato para IC, tromboembolismo e arritmias malignas, como presença de disfunção do VE, aneurismas do VE ou trombos, fibrose miocárdica ou inflamação, e desnervação simpática regional.

Apesar do ecocardiograma em geral ser o método de imagem preferencial, a RMC é uma alternativa válida e que

pode atingir a maioria destes objetivos. Angiografia nuclear é válida na avaliação da função do VE e do VD, enquanto a cintilografia é de grande auxílio na detecção de defeitos de perfusão, fibrose ou desnervação.

Monitoramento da estrutura e da função cardíaca, por meio do ecocardiograma (e/ou RMC), deve ser realizado pelo menos uma vez por ano nos pacientes no estágio B ou em estágios mais avançados, devido a informações prognósticas importantes, além do auxílio da tomada de decisões terapêuticas.

Nos pacientes em estágio B ou em estágios mais avançados, o laudo do método de imagem deve sempre incluir: FEVE, anormalidades da motilidade segmentar e aneurismas, função diastólica do VE, função do VD, regurgitação mitral e tricúspide, pressão sistólica da artéria pulmonar, presença de trombo intracardíaco e edema ou fibrose miocárdica.

VII. Sumário e conclusões

Embora predominantemente prevalente na América Latina, a DCh está atualmente presente em países tradicionalmente não endêmicos, como Europa e Estados Unidos. Portanto, os médicos ao redor do mundo devem estar atentos a presença desta doença e devem ter entendimento básico de como diagnosticá-la e tratá-la. Este documento destina-se a promover um entendimento aprofundado do papel potencial de cada método de imagem no manejo dos pacientes em risco ou já diagnosticados com DCh.

O diagnóstico da CCh é baseado em epidemiologia, sorologia positiva, e achados clínicos e de imagem. O estadiamento é baseado na presença de envolvimento cardíaco e nos sintomas de IC. Por tratar-se de uma cardiopatia inflamatória, a CCh pode afetar o miocárdio de uma maneira global ou focal. Os achados típicos são hipocinesia focal, aneurismas, fibrose ou trombo mural, mais comumente afetando o ápice do VE. Em estágios mais avançados, pode ser difícil distinguir de outras miocardiopatias dilatadas.

O rastreio para doença cardíaca com ECG (anormalidades de condução, como bloqueio do ramo direito, arritmias) é amplamente aceito, devido ao seu baixo custo e à sua grande disponibilidade. Uma avaliação cardíaca mais avançada, com ecocardiografia, RMC e TC, ou com métodos de Cardiologia Nuclear, tem valor incremental e é importante na escolha das melhores opções de tratamento, além de predizer o prognóstico. Entre todos os métodos de imagem atuais, o ecocardiograma deve ser a modalidade de imagem inicial, devido ao seu baixo custo, sua segurança e sua disponibilidade.

Referências

1. Lewinsohn R. Carlos Chagas and the discovery of Chagas' disease (American trypanosomiasis). *J R Soc Med.* 1981;74(6):451-5.
2. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33-43.
3. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000632.
4. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
5. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-81.
6. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402.
7. Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. Trypanosoma cruzi and Chagas' disease in the United States. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):655-81.
8. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):845-52.
9. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):e52-4.
10. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):22-7.
11. Schofield CJ, Galvao C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Trop.* 2009;110(2-3):88-100.
12. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, Wiegand RE, Ferrufino L, Menacho S, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2358.
13. Fernandez AB, Nunes MC, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, et al. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas disease. *Glob Heart.* 2015;10(3):159-66.
14. Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):275-91.
15. Hashimoto K, Schofield CJ. Elimination of Rhodnius prolixus in Central America. *Parasit Vectors* 2012 Feb 22;5:45.
16. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006;22(12):583-8.
17. Tenney TD, Curtis-Robles R, Snowden KF, Hamer SA. Shelter dogs as sentinels for Trypanosoma cruzi transmission across Texas. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(8):1323-6.
18. Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, Kamel H, Ofafa K, Todd CW, et al. The United States Trypanosoma cruzi Infection Study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors. *Transfusion.* 2012;52(9):1922-30.
19. Garcia MN, Aguilar D, Gorchakov R, Rossmann SN, Montgomery SP, Rivera H, et al. Evidence of autochthonous Chagas disease in south-eastern Texas. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(2):325-30.
20. Edwards MS, Rench MA, Todd CW, Czaicki N, Steurer FJ, Bern C, et al. Perinatal screening for Chagas disease in southern Texas. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015;4(1):67-70.
21. Garcia MN, Murray KO, Hotez PJ, Rossmann SN, Gorchakov R, Ontiveros A, et al. Development of Chagas cardiac manifestations among Texas blood donors. *Am J Cardiol.* 2015;115(1):113-7.
22. Kapeluszniak L, Varela D, Montgomery SP, Shah AN, Steurer FJ, Rubinstein D, et al. Chagas disease in Latin American immigrants with dilated cardiomyopathy in New York City. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):e7.
23. Stimpert KK, Montgomery SP. Physician awareness of Chagas disease, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(5):871-2.
24. Verani JR, Montgomery SP, Schulkin J, Anderson B, Jones JL. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):891-5.
25. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence. *Parasitol Today.* 1999;15(3):94-9.
26. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiological mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl 1):152-8.
27. Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1991;30(3):335-40.
28. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109-23.
29. de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE, Cabeza JM, Salgado HC, Fazan Junior R, et al. Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002786.
30. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J.* 1990;120(1):233-6.
31. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-81.
32. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):802-13.
33. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):249-54.
34. Porto CC. The electrocardiogram in the prognosis and evolution of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1964 Oct;17:313-46.
35. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-15.
36. Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, He Li, Lichtenberger P, Viles-Gonzalez J, et al. The prevalence of atrial fibrillation and conduction abnormalities in Chagas' disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(2):161-9.
37. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council OC-DOTISOC. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76.
38. Baranchuk A, Femenia F, Lopez-Diez JC, Muratore C, Valentino M, Retyk E, et al. Fragmented surface ECG was a poor predictor of appropriate therapies in patients with Chagas' cardiomyopathy and ICD implantation (Fragmented ECG in Chagas' Cardiomyopathy Study). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(1):43-9.
39. Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
40. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108(3):305-12.
41. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart.* 2015;10(3):167-72.
42. Echeverria LE, Rojas LZ, Calvo LS, Roa ZM, Rueda-Ochoa OL, Morillo CA, et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15; 227:577-82.

43. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez I- Prat J, Herrera RN, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):285-93.

44. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Porta A, Costa Val Barros V, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(4):414-8.

45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.

46. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1980;62(4):787-99.

47. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.

48. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004;90(6):655-60.

49. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Effect of contrast enhancement on transthoracic echocardiographic assessment of left ventricular regional wall motion. *Am J Cardiol*. 1999;84(11):1365-8, A8-9.

50. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al., American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1179-201.

51. Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1022-6.

52. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.

53. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.

54. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.

55. Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, Takeuchi M, Prater D, Weinert L, et al. Transthoracic 3D echocardiographic left heart chamber quantification using an automated adaptive analytics algorithm. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):769-82.

56. Vieira ML, Nomura CH, Trancheschi B, de Oliveira WA, Naccarato G, Serpa BS, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic left ventricular systolic assessment: side-by-side comparison with 64-slice multi-detector cardiac computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):257-63.

57. Endo Y, Maddukuri PV, Vieira ML, Pandian NG, Patel AR. Quantification of right ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiographic longitudinal axial plane method: validation in the clinical setting. *Echocardiography*. 2006;23(10):853-9.

58. Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, Maron MS, Kuvvin JT, Patel AR, et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1026-32.

59. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69.

60. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(1):1-11.

61. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro RC, Araujo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):623-30.

62. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail*. 2011;17(12):1028-34.

63. Silva CE, Ferreira LD, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J, et al. Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial strain) obtained through tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(4):285-91.

64. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of regional left ventricular strain in patients with Chagas disease and normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):679-88.

65. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(12):1424-33.

66. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical dispersion assessed by strain echocardiography is associated with malignant arrhythmias in Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):368-74.

67. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs*. 2007;31(4):259-67.

68. Torreao JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Nov 18;17:97.

69. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.

70. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, Traina M, Salih M, Hernandez S, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol*. 2016;71(6):618.e1-7.

71. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szeinfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):421-30.

72. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8.

73. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):702-12.

74. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505-15.

75. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niiuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of

coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(4):379-87.

76. Arreaza N, Puigbo JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillos R, et al. Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1983; 24(7):563-7.

77. Bellido CA, Guibourg HC, Chwojnik A, Marrero HC, Argento R, Arce LC. Radioisotopic evaluation of left ventricular function in patients with Chagas disease. *Rev Clin Esp.* 1984; 172(5):279-81.

78. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1985; 45(1):249-56.

79. Abuhid IM, Pedroso ER, Rezende NA. Scintigraphy for the detection of myocardial damage in the indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1):30-4.

80. Peix A, Garcia R, Sanchez J, Cabrera LO, Padron K, Vedia O, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac involvement in the indeterminate phase of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100(2):114-7.

81. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(2):164-72.

82. Landesmann MC, da Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in Chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(9):757-61. 2011; 36(9):757-61.

83. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol.* 2018; 25(1):75-83.

84. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011; 52(4):504-10.

85. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(12):1338-43.

86. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(10):576-89.

87. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(1):82-8.

88. Milei J, Fernandez Alonso G, Vanzulli S, Storino R, Matturri L, Rossi L. Myocardial inflammatory infiltrate in human chronic Chagasic cardiomyopathy: Immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1996; 5(4):209-19.

89. Barros ML, Ribeiro A, Nunes MC, Rocha MO. Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(2):213-6.

90. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(4):483-7.

91. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederique U, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J.* 1981; 46(4):432-7.

92. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol.* 2010; 9(5):533-42.

93. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart.* 2015; 10:151-7.

94. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(7):761-7.

95. Arteaga-Fernandez E, Barreto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna CB, et al. Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1989; 52(3):189-92.

96. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 52(1):147-51.

97. Picard MH, Popp RL, Weyman AE. Assessment of left ventricular function by echocardiography: a technique in evolution. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(1):14-21.

98. Pereira Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(7):788-97.

99. Mancuso FJ, Almeida DR, Moises VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D, et al. Left atrial dysfunction in Chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(5): 526-32.

100. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007; 115(9):1101-8.

101. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(9):1173-84.

102. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' 0 ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(6):634-41.

103. Caeiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas' disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 1985; 9(4):417-24.

104. Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. *Br Heart J.* 1985; 53(3):298-309.

105. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-vascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(4):277-314.

106. Migliore RA, Guerrero FT, Armenti A, Fernandez C, Adaniya ME, Iannariello J, et al. Diastolic function in Chagas disease. *Medicina (B Aires)* 1990; 50(6):537-42.

107. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001; 18(2):131-6.

108. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiogr.* 2004; 5(3):182-8.

109. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Medicina (B Aires).* 2003; 63(6):692-6.

110. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(9):e826.

111. Leong DP, Grover S, Molaee P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Nonvolumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *Echocardiography.* 2012;29(4):455-63.

112. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.

113. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(5):493-502.

114. Mady C, de Moraes AV, Galiano N, Décourt LV. Hemodynamic study of the indeterminate form of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(4):271-5.

115. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9.

116. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):372-9.

117. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10):1197-201.

118. Furtado RC, Frota DC, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):209-17.

119. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):pii:2005577.

120. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* 1997;60(1):49-54.

121. Alarcon de Noya B, Diaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis.* 2010;201(99):1308-15.

122. Guimaraes FN, da Silva NN, Clausell DT, de Mello AL, Rapone T, Snell T, et al. Epidemic out-brake of Chaga's disease in Teutonia (Estrela-Rio Grande do Sul) probably due to gastrointestinal infection. *Hospital (Rio J).* 1968;73(6):1767-804.

123. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):177-9.

124. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, de Jesus RS, et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e711.

125. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute Chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(3-4):162-3.

126. Pinto AY, Valente SA, Valente VC. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(6):454-60.

127. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(3):301-14.

128. Teixeira AR, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):592-630.

129. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56.

130. Carrasco Guerra HA, Palacios-Pru E, Dagert de Scorz C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic Chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am Heart J.* 1987;113(3):716-24.

131. Maciel BC, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):814-20.

132. Ortiz J, Barreto AC, Matsumoto AY, Monaco CA, Ianni B, Marotta RH, et al. Segmental contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol.* 1987;49(4):217-20.

133. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11Pt2):1944-6.

134. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faiçal F, Torreao JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke.* 2005;36(9):2015-7.

135. Rassi A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96.

136. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology.* 1996;87(6):481-7.

137. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic Chagasic patients. *Int J Cardiol.* 1990;28(1):35-40.